

CONTENIDO / CONTENTS

Artículos originales / Original articles

Ariadna Yáñez-Pizaña, et al.
Síndrome de burnout en el periodo de aprendizaje en línea en estudiantes universitarios durante la pandemia de COVID-19
Burnout syndrome in the online learning period in university students during the COVID-19 pandemic

Carlos P Viñals-Labafino, et al.
Desarrollo de la versión en español de la Escala de Distonía de Barry-Albright: traducción, adaptación transcultural y determinación de la fiabilidad y validez de contenido en pacientes mexicanos con parálisis cerebral discinética. Estudio piloto
Development of the Spanish version of the Barry-Albright Dystonia Scale: translation, cross-cultural adaptation and determination of reliability and validity of content in Mexican patients with dyskinetic cerebral palsy. Pilot study

Reyna Lamas, et al.
Efecto neuroprotector y promotor de la recuperación funcional del tratamiento con WIN 55,212-2 en un modelo de lesión traumática de la médula espinal en rata
Neuroprotective and functional recovery-promoting effect of WIN 55,212-2 treatment in a rat model of traumatic spinal cord injury

Arturo González-Mendoza, et al.
Metodología para la identificación de músculos en el reconocimiento de gestos mediante métodos de aprendizaje automático
Methodology for muscle identification in gesture recognition using machine learning methods

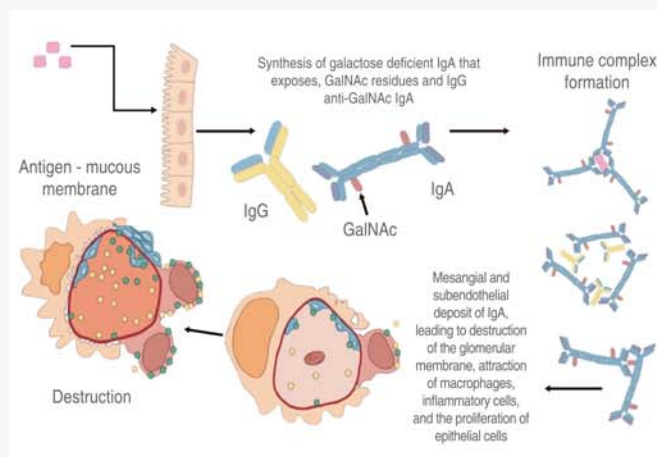
Artículos de revisión / Review articles

Adrián Daniel Doniz-Viveros, et al.
Análisis del gen Fas como molécula causante del lupus eritematoso sistémico en pacientes con vasculitis IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)
Analysis of Fas gene as the causative molecule of systemic lupus erythematosus in patients with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)

Sara H Vélez-Caballero, et al.
Compromiso miogénico de las células satélite en las distrofias musculares
Myogenic compromise of satellite cells in muscular dystrophies

Andrea Correa Becerra, et al.
Revisión bibliográfica de la intervención terapéutica temprana como una herramienta fundamental para el desarrollo de habilidades motoras en niños con discapacidad visual de cinco a 12 años
Literature review of early therapeutic intervention as a fundamental tool for the development of motor skills in children with visual impairment from five to 12 years

José Luis Cortes-Altamirano, et al.
Modelos animales de dolor para el estudio de la fibromialgia
Animal models of pain in the study of fibromyalgia



INVESTIGACIÓN en DISCAPACIDAD

COMITÉ EDITORIAL

Editor en Jefe: Luis Javier Jara Quezada MD.
Co-Editor: Alberto Gabriel López Reyes Ph.D.
Editora Técnica: Araceli Guerra Grajeda Ph.D.
Editores Asistentes: Carlos Alejandro Martínez Armenta Ph.D.
Jessica Cantillo Negrete Ph.D.
Carlos Enrique Suárez Ahedo Ph.D.

Investigación Básica

Oscar Hernández Hernández Ph.D. (INR-LGII)
Editor Asociado Investigación Básica

Bulmaro Cisneros Vega Ph.D. (CINVESTAV)
Biología Molecular

Ramón M. Coral Vázquez Ph.D. (ESM-IPN)
Biología Molecular

Francisco García Sierra Ph.D. (CINVESTAV)
Biología Celular

Luis Enrique Gómez Quiroz Ph.D. (UAM-I)
Biología Celular

Gerardo Leyva Gómez Ph.D. (UNAM)
Nanotecnología

Jonathan Javier Magaña Aguirre Ph.D. (INR-LGII)
Genómica

Edna Ayerim Mandujano Tinoco Ph.D. (INR-LGII)
Biología Molecular

Gabriela A. Martínez Nava Ph.D. (INR-LGII)
Genómica

Fernando E. Navarro García Ph.D. (CINVESTAV)
Biología Celular

David Quintanar Guerrero Ph.D. (UNAM)
Nanotecnología

José Manuel Rodríguez Pérez Ph.D. (INC-ICH)
Genómica

Roberto Sánchez Sánchez Ph.D. (INR-LGII)
Medicina Regenerativa

Investigación Clínica

Paul Carrillo Mora MD., Ph.D. (INR-LGII)
Editor Asociado Investigación Clínica

María de la Luz Arenas Sordo MD., Ph.D. (INR-LGII)
Enfermería

Roberto Coronado Zarco MD., M.Sc. (INR-LGII)
Rehabilitación

Victoria Del Castillo Ruíz MD. (INP)
Genética Clínica

Rolando Espinosa Morales (INR-LGII)
Reumatología

Juan Fernández Ruíz Ph.D. (UNAM)
Neurociencias

Rafael Franco Cendejas MD., M.Sc. (INR-LGII)
Infectología

Alberto Hidalgo Bravo MD., Ph.D. (INR-LGII)
Genética Clínica

Carlos Alberto Lozada Pérez (INR-LGII)
Reumatología

Vicente Madrid Marina MD., Ph.D. (INSP)
Salud Pública

Jimena Quinzanos Fresnedo MD., Ph.D. (INR-LGII)
Neurorrehabilitación

Adriana Solís Vivanco MD., Ph.D. (INR-LGII)
Oftalmología

Angélica Hayleen Peña Ayala (INR-LGII)
Reumatología

Olga Vera Lastra (CMN La Raza)
Medicina Interna

Investigación Tecnológica

Josefina Gutiérrez Martínez Ph.D. (INR-LGII)
Editor Asociado Investigación en Ingeniería Biomédica

Enrique Chong Quero Ph.D. (ITESM)
Mecatrónica

Lorenzo Leija Salas Ph.D. (CINVESTAV)
Bioinstrumentación

Arturo Vera Hernández Ph.D. (CINVESTAV)
Bioinstrumentación

Gerardo Rodríguez Reyes Ph.D. (INR-LGII)
Ingeniería Biomédica

Investigación Sociomédica

Hugo Sandoval Zamora M.Sc. (INR-LGII)
Editor Asociado Investigación Sociomédica

Anabella Barragán Solís Ph.D. (INAH)
Antropología Social

Filiberto Toledano Toledano Ph.D. (INR-LGII)
Trabajo Social

Comité Internacional

Francisco J. Blanco MD., Ph.D.
(Hospital Universitario de A Coruña-ESP)

Wagner Coelho de Albuquerque Pereira Ph.D.
(Universidade Federal do Rio de Janeiro, BRA)

Alejandro Madrigal, Ph.D.
(University College London, UCL)

Fernando Morales Montero Ph.D.
(Universidad de Costa Rica-CR)

Carlos Negreira Ph.D.
(Universidad de la República, URU)

Anthony Reginato MD., Ph.D.
(Rhode Island Hospital-USA)

Álvaro Rendón Ph.D.
(INSERM-U592-FRA)

Luis Velázquez Pérez MD., Ph.D.
(Academia de Ciencias-CUB)

Steve J. Winder Ph.D.
(University of Sheffield-UK)

Didier Wolf Ph.D.
(Centre de Recherche en Automatique de Nancy Université de Lorraine, FRA)

Antonio Ramos Ph.D.
(Instituto de Física de la Información, ESP)

Catherine Disselhorst-Klug Ph.D.
(RWTH AACHEN, GER)

Yehuda Shoenfeld
Professor of Medicine (Emeritus),
Tel Aviv University, Israel

Israel Ramírez Sánchez
Universidad de San Diego, USA

Asesores

Asesores Médicos y Tecnológicos

Luis Fernando Alcocer Díaz MD., M.Sc. (Atlas FC)
Medicina del Deporte

Elsa Carolina Laredo Sánchez MD. (INR-LGII)
Anestesiología

Marlene Alejandra Rodríguez Barragán MD., M.Sc. (INR-LGII)
Rehabilitación

Ofelía Natsuko Taniyama López MD., M.Sc. (INR-LGII)
Otorrinolaringología

Martín de Jesús Sánchez Zúñiga MD.
Medicina Crítica

Oscar Yáñez Suárez M.Sc.
Procesamiento y análisis de Información Cerebral

Diseño y Desarrollo Web

Marco Antonio Núñez Gaona M.Sc.
Coordinación de Diseño y Desarrollo Web

Heriberto Aguirre Meneses M.Sc.
Diseño y Desarrollo Multimedia



**LUIS GUILLERMO
IBARRA IBARRA**

CUERPO DIRECTIVO

Jorge Carlos Alcocer Varela Ph.D.
Secretaría de Salud

Gustavo Reyes Terán Ph.D.
**Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales
de Salud y Hospitales de Alta Especialidad**

Carlos Pineda Villaseñor Ph.D.
Dirección General

Luis Camilo Ríos Castañeda Ph.D.
Encargado del despacho de la Dirección de Investigación

Álvaro Lomelí Rivas Ph.D.
Dirección Médica

Juan Antonio Madinaveitia Villanueva Ph.D.
Dirección Quirúrgica

Matilde Loreto Enríquez Sandoval Ph.D.
Dirección de Educación en Salud

Lic. Humberto Moheno Diez
Dirección de Administración

CONSEJO EDITORIAL

Juan Manuel Alvarado Orozco Ph.D. (CIDESI)

Teresita Corona Vázquez MD. (UNAM)

Enrique Graue Wiechers MD. (UNAM)

Rosalinda Guevara Guzmán MD., Ph.D. (UNAM)

Alberto Lifshitz Guinzberg MD. (IMSS)

Jaime Mas Oliva MD. Ph.D. (UNAM)

Verónica Medina Bañuelos Ph.D. (UAM-I)

Horacio Merchant Larios MD. Ph.D. (UNAM)

Manuel Ruíz de Chávez MD. M,Sc. (UNAM)

Investigación en Discapacidad. Año 10, Número 1, Enero-Abril 2024. Es una publicación cuatrimestral editada y distribuida por el Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», Calzada México-Xochimilco 289. Col. Arenal de Guadalupe. CP. 14389. Alcaldía Tlalpan. México, CDMX.
Editor responsable: Luis Javier Jara Quezada MD. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo N° 04-2021-112319585200-102. ISSN 2992-779X. Ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseñada y producida por Graphimedic, SA de CV, Coquimbo 936, Col. Lindavista, CP. 07300, Alcaldía Gustavo A. Madero, México, CDMX. Tels. 55 8589 8527 al 32. Fecha de última modificación, 1 de Enero de 2024. El contenido de los artículos, así como las fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total sólo podrá hacerse previa autorización del editor de la revista. Toda correspondencia debe ser dirigida al Editor responsable a los correos electrónicos: indiscap@inr.gob.mx; indiscap@gmail.com

Imagen de la portada: Pathophysiology of HSP. Genetic and epigenetic elements are involved in the activation of the mucosal immune system following exposure to antigens. This results in a heightened penetration of antigens due to compromised mucosal immunity. The antigens then arrive at the mucosa-associated lymphoid tissue and instigate the activation of dendritic cells and CD4+ T lymphocytes, culminating in the production of GalNac-IgA1 and subsequent generation of IgG anti-GalNac-IgA1 autoantibodies. The deposition of circulating immune complexes of IgG anti-GalNac-IgA1 in subendothelial and mesangial regions leads to the formation of fibrin in the presence of macrophages and inflammatory cells, thereby destroying the glomerular basement membrane posteriorly.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 5 Síndrome de *burnout* en el periodo de aprendizaje en línea en estudiantes universitarios durante la pandemia de COVID-19**
Ariadna Yáñez-Pizaña, Enrique Montiel-Flores, María Elizabeth Herrera-López,
Pablo Romero-Morelos, Cindy Bandala, Alfonso Alfaro-Rodríguez, José Luis Cortés-Altamirano
- 13 Desarrollo de la versión en español de la Escala de Distonía de Barry-Albright: traducción, adaptación transcultural y determinación de la fiabilidad y validez de contenido en pacientes mexicanos con parálisis cerebral discinética. Estudio piloto**
Carlos P Viñals-Labañino, María Guadalupe Valadez-Varela,
Michael Delgado-Angulo, María de la Luz Arenas-Sordo
- 21 Efecto neuroprotector y promotor de la recuperación funcional del tratamiento con WIN 55,212-2 en un modelo de lesión traumática de la médula espinal en rata**
Reyna Lamas, Camilo Ríos, Alfonso Mata-Bermúdez, Marce Islas-Cortez, Araceli Diaz-Ruiz
- 29 Metodología para la identificación de músculos en el reconocimiento de gestos mediante métodos de aprendizaje automático**
Arturo González-Mendoza, Ivett Quiñones-Urióstegui, Alberto Isaac Pérez-Sanpablo,
Ricardo López-Gutiérrez, Aldo Alessi-Montero, Rubén Fuentes-Álvarez,
Joel Hernández-Hernández, Sergio Salazar-Cruz, Rogelio Lozano

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 42 Análisis del gen Fas como molécula causante del lupus eritematoso sistémico en pacientes con vasculitis IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)**
Adrián Daniel Doníz-Viveros, Michelle Copca-Barrientos,
Pablo Shamash Hernández-Urbe, Jorge Vidar Antonio Ortega-Espinosa
- 54 Compromiso miogénico de las células satélites en las distrofias musculares**
Sara H Vélez-Caballero, Luis J Cano-Martínez, Ramón M Coral-Vázquez
- 61 Revisión bibliográfica de la intervención terapéutica temprana como una herramienta fundamental para el desarrollo de habilidades motoras en niños con discapacidad visual de cinco a 12 años**
Andrea Correa Becerra, Verónica Cervantes Román
- 76 Modelos animales de dolor para el estudio de la fibromialgia**
José Luis Cortes-Altamirano, Samuel Reyes-Long, Abril Morraz-Varela, Herlinda Bonilla-Jaime,
Erandi Aguilera-Quevedo, Elizabeth Herrera-López, Alfonso Alfaro-Rodríguez



ORIGINAL ARTICLES

- 5** ***Burnout syndrome in the online learning period in university students during the COVID-19 pandemic***
Ariadna Yáñez-Pizaña, Enrique Montiel-Flores, María Elizabeth Herrera-López,
Pablo Romero-Morelos, Cindy Bandala, Alfonso Alfaro-Rodríguez, José Luis Cortés-Altamirano
- 13** ***Development of the Spanish version of the Barry-Albright Dystonia Scale: translation, cross-cultural adaptation and determination of reliability and validity of content in Mexican patients with dyskinetic cerebral palsy. Pilot study***
Carlos P Viñals-Labañino, María Guadalupe Valadez-Varela,
Michael Delgado-Angulo, María de la Luz Arenas-Sordo
- 21** ***Neuroprotective and functional recovery-promoting effect of WIN 55,212-2 treatment in a rat model of traumatic spinal cord injury***
Reyna Lamas, Camilo Ríos, Alfonso Mata-Bermúdez, Marce Islas-Cortez, Araceli Diaz-Ruiz
- 29** ***Methodology for muscle identification in gesture recognition using machine learning methods***
Arturo González-Mendoza, Ivett Quiñones-Urióstegui, Alberto Isaac Pérez-Sanpablo,
Ricardo López-Gutiérrez, Aldo Alessi-Montero, Rubén Fuentes-Álvarez,
Joel Hernández-Hernández, Sergio Salazar-Cruz, Rogelio Lozano

REVIEW ARTICLES

- 42** ***Analysis of Fas gene as the causative molecule of systemic lupus erythematosus in patients with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)***
Adrián Daniel Doníz-Viveros, Michelle Copca-Barrientos,
Pablo Shamash Hernández-Urbe, Jorge Vidar Antonio Ortega-Espinosa
- 54** ***Myogenic compromise of satellites cells in muscular dystrophies***
Sara H Vélez-Caballero, Luis J Cano-Martínez, Ramón M Coral-Vázquez
- 61** ***Literature review of early therapeutic intervention as a fundamental tool for the development of motor skills in children with visual impairment from five to 12 years***
Andrea Correa Becerra, Verónica Cervantes Román
- 76** ***Animal models of pain in the study of fibromyalgia***
José Luis Cortes-Altamirano, Samuel Reyes-Long, Abril Morraz-Varela, Herlinda Bonilla-Jaime,
Erandi Aguilera-Quevedo, Elizabeth Herrera-López, Alfonso Alfaro-Rodríguez



Burnout syndrome in the online learning period in university students during the COVID-19 pandemic

Síndrome de burnout en el periodo de aprendizaje en línea en estudiantes universitarios durante la pandemia de COVID-19

Ariadna Yáñez-Pizaña,* Enrique Montiel-Flores,*
 María Elizabeth Herrera-López,* Pablo Romero-Morelos,* Cindy Bandala,‡
 Alfonso Alfaro-Rodríguez,§ José Luis Cortes-Altamirano*,§,¶

Keywords:

online learning, COVID-19, university students, student, burnout syndrome.

Palabras clave:

aprendizaje en línea, COVID-19, estudiantes universitarios, estudiante, síndrome de burnout.

Abstract

Introduction: since the COVID-19 outbreak, studies have emerged describing higher levels of burnout and increased risk perception among college students during COVID-19 pandemic. Student burnout syndrome (SBS) is defined as a psychological problem derived continual exposure to stressors related to school and studies. **Objective:** the aim of this study was to describe and compare the frequency of burnout syndrome among the chiropractic students at the Universidad Estatal del Valle de Ecatepec (UNEVE) in a pandemic context due to COVID-19. **Material and methods:** a survey was conducted using the Unidimensional Student Burnout Scale (EUBE), designed and valid for undergraduate students, data were collected in two different periods, with the first collection taking place 25th November 2020 named group 1 (G1) and the second data collection occurred at 16th March 2021 named group 2 (GII) (both dates had suspension of presential activities). **Results:** the frequency of SBS among chiropractic students in the G1 was 97.15%, while, in the GII was 94.09% (decreased by 3.06%) ($p = 0.001$), in GII, a mild level occurred at 53.76 % (12.04% more than G1) ($p = 0.001$), the moderate level 27.96% (12.04% less than G1) ($p = 0.001$), and in the severe level we detected in 12.37% (3.06% less than G1) ($p = 0.001$). **Conclusions:** the results of this study may be considered as an early investigation in understanding the impact of the COVID-19 pandemic among chiropractic students. The EUBE is overall a good instrument to allow levels of burnout to be identified, based on two sub-dimensions: the behavioral and emotional, this tool can be usable even with different student populations.

Resumen

Introducción: desde la pandemia COVID-19, han surgido estudios que describen niveles más altos de agotamiento y una mayor percepción de riesgo entre los estudiantes universitarios. El síndrome de burnout estudiantil (SBS) se define como un problema psicológico derivado de la exposición continua a factores estresantes relacionados con la escuela y los estudios. **Objetivo:** el objetivo del presente estudio fue describir y comparar la frecuencia del síndrome de burnout entre los estudiantes de quiropráctica de la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec (UNEVE) durante la pandemia por COVID-19. **Materia y métodos:** se realizó una encuesta utilizando la Escala Unidimensional de Burnout Estudiantil (EUBE), diseñada y válida para estudiantes de pregrado, los datos se recolectaron en dos periodos diferentes, siendo la primera recolección el 25 de noviembre de 2020 denominado grupo 1 (G1) y la segunda recolección de datos ocurrió al 16 de marzo de 2021 denominado grupo 2 (GII) (en ambas fechas los alumnos tomaban clases en línea). **Resultados:** la frecuencia de SBS

* Cuerpo Académico de Investigación en Salud de la Licenciatura en Quiropráctica (CA-UNEVE-01), Universidad Estatal del Valle de Ecatepec. Estado de México, México.

‡ Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. CDMX, México.

§ División de Neurociencias, Instituto Nacional de Rehabilitación, Secretaría de Salud. CDMX, México.

¶ Madrid College of Chiropractic, Real Centro Universitario Escorial-María Cristina. Madrid, España.

Correspondence:

José Luis Cortes-Altamirano

Laboratorio de Neurodegeneración Traslacional, Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».



How to cite: Yáñez-Pizaña A, Montiel-Flores E, Herrera-López ME, Romero-Morelos P, Bandala C, Alfaro-Rodríguez A et al. Burnout syndrome in the online learning period in university students during the COVID-19 pandemic. Invest Discapacidad. 2024; 10 (1): 5-12. <https://dx.doi.org/10.35366/113825>



Calzada México-Xochimilco Núm. 289, Col. Arenal de Guadalupe, CDMX, México
E-mail: drjlcortesaltamirano@gmail.com

Received: June 19, 2023

Accepted: September 28, 2023

entre los estudiantes de quiropráctica en el GI fue de 97.15 %, mientras que en el GII fue de 94.09 % (disminuyó 3.06 %) ($p = 0.001$), en el GII presentó un nivel leve de 53.76 % (12.04 % más en comparación con el GI) ($p = 0.001$), el nivel moderado fue de 27.96 % (12.04 % menos en comparación con el GI) ($p = 0.001$), y respecto al nivel severo observamos 12.37 % (3.06 % menos que el GI) ($p = 0.001$). **Conclusiones:** los resultados de este estudio pueden considerarse como una investigación temprana para comprender el impacto de la pandemia de COVID-19 entre los estudiantes de quiropráctica. La EUBE en general es un buen instrumento para permitir identificar los niveles de burnout, que está basado en dos subdimensiones: conductual y emocional, esta herramienta puede ser utilizada incluso con diferentes poblaciones de estudiantes.

INTRODUCTION

The coronavirus disease (COVID-19), which causes severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), imposed restrictions worldwide in 2020¹ directly impacting the education sector, therefore that restrictive measures be implemented to control the spread of the virus, including the interruption of face-to-face activities at educational centers at all levels, as well as admission and work in laboratories and research centers, social service activities, and professional practices. This protocol impacted the academic life of several students around the world and even caused a massive disruption of the educational system.² Many educational institutions implemented online activities, shortly changing the teaching-learning process.³ The students modified their study/work routine due to social distancing.^{4,5} Such changes, during the pandemic could influence student's quality of life and even contribute to the worsening of psychological disorders.^{6,7} Student *burnout* syndrome (SBS) is defined as a psychological problem derived continual exposure to stressors related to school and studies.⁸⁻¹⁰ Schaufeli et al.¹¹ stated that *burnout* among students refers to feeling exhausted, the feeling of tension experienced in the study environment, and in particular to the chronic fatigue that may result from academic overload, having a cynical and detached attitude towards one's study, and feeling incompetent as a student. Overall, *burnout* occurs when students feel overwhelmed and exhausted without having (or feeling they do not have) the effective resources to face prolonged stressful events.^{12,13} In this regard, various instruments in the literature are used to assess students' *burnout*, generally focused on three dimensions of the *burnout* construct, namely emotional exhaustion (i.e., feeling of tiredness and fatigue), cynicism (i.e., feeling of distance from school-related activities), and inadequacy (i.e., feeling incompetent as a student).¹⁴ These dimensions, originally assessed concerning work-related *Burnout*, were then adapted to

investigate study-related *burnout*.^{14,15} Unidimensional Scale of Student *Burnout* (EUBE) is a is structured into two sub-dimensions: the behavioral, made up of 10 items that show behaviors of transitory presentation and that allow determining the mild degree of *burnout*, and the attitudinal, made up of 5 items, which allude to a prolonged process in the presentation of symptoms, and therefore allow moderate and severe *burnout* to be identified.^{16,17} In a systematic review Kaggwa et al.¹⁸ they showed that university students with severe *burnout* symptoms (particularly in healthcare courses) varied from 30.5% in high-income countries to 54.5% in low- and middle-income countries. In addition, several studies have shown that university students with *burnout* symptoms tend to show a high risk of developing eating disorders, sleep disorders, addiction, and mental health issues and even increased suicide risk, may also negatively impact academic achievements, specialty and career choice, as well as patients' care.¹⁹⁻²³ Therefore, considering that *Burnout* can have serious consequences, this study aimed to describe and compare the frequency of *burnout* syndrome among the chiropractic students at the Universidad Estatal del Valle de Ecatepec (UNEVE) in a pandemic context due to COVID-19.

MATERIAL AND METHODS

Study design

An observational, cross-sectional, comparative and non-experimental study was carried out. A questionnaire where students independently and anonymously reported their experience was used as a method of data collection.

Study participants and sampling

Convenience sampling was used and inclusion criteria were chiropractic students of the 7th and 8th semester by voluntary participation and that these

students were taking online classes. Exclusion criteria were university students of other professions and semesters, incomplete questionnaires and those who did not wish to participate in the research. Incomplete questionnaires with missing responses were excluded from the study. Three hundred and sixty-one students of 7th (n = 191) to 8th (n = 170) semester who were enrolled at Universidad Estatal del Valle de Ecatepec (UNEVE), public university, in the State of México, located in the central region of México were invited, by e-mail and social networks to participate in an online survey. Participants filled a questionnaire prepared on Google Forms (Alphabet, Mountain View, CA, USA). Data were collected in two different periods, with the first collection taking place on 25th November 2020 named group 1 (GI) and the second data collection occurring on 16th March 2021 named group 2 (GII) (both dates had suspension of presential activities). A survey was conducted using the EUBE, designed and valid for undergraduate students.^{16,17}

Data collection tools and technique

In Mexico, Barraza^{16,17} at the Pedagogical University of Durango designed and validated for undergraduate students the EUBE. The instrument consists of 15 items that can be answered using a Likert-type scale of four categorical values (never 1, sometimes 2, almost always 3 and always 4). The EUBE is structured into two sub-dimensions: the behavioral, made up of 10 items that show behaviors of transitory presentation and that allow determining the mild degree of *burnout*, and the attitudinal, made up of five items, which allude to a prolonged process in the presentation of symptoms, and therefore allow moderate and severe *burnout* to be identified. The average value of the survey for each student is calculated, transformed into a percentage and ordered according to the evaluation scale proposed by Barraza.^{16,17} The parameters to determine *burnout* are the following; no present (0-25%), mild (26-50%), moderate (51-75%) and severe (76-100%). The studies carried out for the validation of the EUBE show a reliability of 0.91 in Cronbach's alpha, confirming the internal consistency of the instrument.¹⁷

Statistical analysis

The statistical analysis was carried out with the software JMP, SAS 16. The descriptive analysis was performed using frequency distribution tables.

We used frequency rate to explore the differences between the degrees of student *burnout* syndrome (SBS) in the GI; no present, mild, moderate and severe. Normality of data was evaluated using the Kolmogorov Smirnov test. A *p-value* less than 0.05 was considered significant. The data were previously transformed into frequency rates and ANOVA test was used to relate the *burnout* level with age and gender. Finally, T-test were used to analyze which of these factors influence the score in each *burnout* subscale and check for possible significant differences.

RESULTS

As shown in *Table 1*, study participants were predominantly female and more to 60% of the participants were between the ages of 18 and 23 in both groups GI (72.6% females and 66.9% ages of 18 and 23) GII (69.9% females and 64.5% ages of 18 and 23).

In *Table 2*, shown the degrees of *burnout* in the GI found were in the chiropractic students, in respect of females we observed that the 30.29% exhibited *burnout* mild, 29.71% moderate and 10.86% severe (p = 0.0732). In male students found were 11.43% mild, 10.29% moderate and 4.57% severe (p = 0.0001). Regarding age in class intervals, the presence of *burnout* in the GI it is observed that the ages between 18-23 years were found 26.29% mild, 28% moderate and 12.57% severe (p = 0.0001). The ages between 24-29 years were 9.71% mild, 8.57% moderate and 1.14% severe (p = 0.0001).

In *Table 3*, shown the degrees of *burnout* in the GII found were in chiropractic students, in respect of females we observed that the 37.63% exhibited *Burnout*

Table 1: Sociodemographic characteristics in the two groups of the chiropractic students according to gender and age.

	GI (N = 175) n (%)	GII (N = 186) n (%)
Gender		
Female	127 (72.6)	130 (69.9)
Male	48 (27.4)	56 (30.1)
Age (years)		
18-23	117 (66.9)	120 (64.5)
24-29	37 (21.1)	43 (23.1)
30-35	12 (6.9)	10 (5.4)
36-40	4 (2.3)	6 (3.2)
> 41	5 (2.9)	7 (3.8)

Table 2: Degrees of student *burnout* syndrome in the group 1.

Variables	No present*	Mild*	Moderate*	Severe*	p
Female N = 127	3 (1.71) ^a	53 (30.29) ^a	52 (29.71) ^a	19 (10.86) ^a	0.0732
Male, N = 48	2 (1.14) ^c	20 (11.43) ^a	18 (10.29) ^a	8 (4.57) ^b	0.0001
Age in class intervals, [years]					
18-23, N = 117	0 (0) ^c	46 (26.29) ^a	49 (28.00) ^a	22 (12.57) ^b	0.0001
24-29, N = 37	3 (1.71) ^b	17 (9.71) ^a	15 (8.57) ^a	2 (1.14) ^b	0.0001

The superscript letters a, b and c in the same row indicate statistically significant differences ($p < 0.05$) between degree of SBS.
* Data expressed by frequency and percentage [n (%)].

Table 3: Degrees of student *burnout* syndrome in the group 2.

Variables	No present	Mild	Moderate	Severe	p
Female N = 130	8 (4.30) ^c	70 (37.63) ^a	38 (20.43) ^a	14 (7.53) ^b	0.0001
Male N = 56	3 (1.61) ^c	30 (16.13) ^a	14 (7.53) ^a	9 (4.84) ^b	0.0001
Age, [years]					
18-23, N = 120	4 (2.15) ^c	62 (33.33) ^a	37 (19.89) ^a	17 (9.14) ^b	0.0001
24-29, N = 43	2 (1.08) ^b	25 (13.44) ^a	13 (6.99) ^a	3 (1.61) ^b	0.0001

The superscript letters a, b and c in the same row indicate statistically significant differences ($p < 0.05$) between degree of prevalence of student *burnout* syndrome.
* Data expressed by frequency and percentage [n (%)].

Table 4: Degrees of student *burnout* syndrome in the group 1 and group 2.

Variables	GI N = 175*		GII N = 186*		p
	Female N = 127	Male N = 48	Female N = 130	Male N = 56	
Degrees of SBS					
No present	3 (1.71) ^{a,b}	2 (1.14) ^b	8 (4.30) ^a	3 (1.61) ^{ab}	0.0340
Mild	53 (30.29) ^b	20 (11.43) ^c	70 (37.63) ^a	30 (16.13) ^c	0.0001
Moderate	52 (29.71) ^a	18 (10.29) ^c	38 (20.43) ^b	14 (7.53) ^c	0.0001
Severe	19 (10.86) ^a	8 (4.57) ^b	14 (7.53) ^{a,b}	9 (4.84) ^b	0.0001

SBS = student *burnout* syndrome.
The superscript letters a, b and c in the same row indicate statistically significant differences ($p < 0.05$) between GI and GII.
*Data expressed by frequency and percentage [n (%)].

mild, 20.43% moderate and 7.53% severe ($p = 0.0001$). In male students found were 16.13% mild, 7.53% moderate and 4.84% severe ($p = 0.0001$). Regarding age in class intervals, the presence of *Burnout* in the GII it is observed that the ages between 18-23 years were found 33.33% mild, 19.89% moderate and 9.14% severe ($p = 0.0001$). The ages between 24-29 years were 13.44% mild, 6.99% moderate and 1.61% severe ($p = 0.0001$).

In the **Table 4**, shown the degrees of *burnout* in the GI and GII found were in the chiropractic students, in respect of females' students with mild degree of prevalence of SBS we observed an increase of 7.34% ($p = 0.0001$) in the GII compared to GI (37.63 vs 30.29%, respectively). However, we observed that in female students with a moderate degree of SBS prevalence there was a 9.28% decrease ($p = 0.0001$) in the GII compared to the GI (20.43 vs

29.71%, respectively). Likewise, we note the decrease of 3.33% ($p = 0.0001$) in the severe degree of SBS frequency in female students in GII compared to the GI (7.53 vs 10.86%, respectively). In respect to males' students with mild, moderate and severe degree of SBS we observed levels were maintained in GI and GII ($p = 0.0001$).

DISCUSSION

Since the COVID-19 outbreak, studies have emerged describing higher levels of *burnout* and increased risk perception among college students during COVID-19 pandemic.²⁴⁻²⁷ The results obtained in the GI and GII allowed us to observe that most chiropractic students, presented *burnout* (97.15 and 94.09%, respectively), for the most part, it occurs at a mild (GI: 41.72%; GII: 53.76%) and moderate level (GI: 40%; GII: 27.96%), the severe level we detected in 15.43 and 12.37%, respectively. This coincides with reports by Ochoa et al.²⁸ they used the same measurement instrument (EUBE) and reported that 50% of fourth-year medical students presented mild *burnout*, while 40.9% presented moderate *burnout* and 9.09% presented severe *burnout*. Likewise, it coincides with data reported by Asencio-López et al.²⁹ who reported mild (63.9%), moderate (27.8%) and severe (8.3%) *burnout* in medical students from fourth to sixth year. The contingency caused by COVID-19 disrupted that process, because the academic activities of the students were affected and had to be changed to online activities, so taking classes virtually, doing homework, preparing and presenting the tests in this new modality, and temporarily stopped attending the patients of the university clinic. The shift in the education strategy towards online teaching has led students to spend more time in front of screens, tablets and smartphones.³⁰ Previous studies have shown that high exposure to these devices increases the state of stress and exhaustion,^{31,32} which are associated with higher levels of SBS.³³ Regarding the age in class intervals revealed that the most affected to COVID-19 pandemic were chiropractic students, between 18 to 29 years old. In the GI we observed that 36% presented mild level, 36.57% moderate level and 13.71% severe level, while in GII 46.77% presented mild level, 26.88% moderate level and 10.75% severe level. Most chiropractic students, at UNEVE belong to the millennial and Z generations (87.81%), both generations (millennial: born between 1981 and 1996; Z generation: born between 1997 and 2015) prefer learning via the use of technology but they deficient in

time management.³⁴ These characteristics, could have influenced their skills in organization, learning, and engagement, which could have affected the levels of SBS in this range of age. Arnout et al.³⁵ mentioned that the adaptation process during the pandemic can trigger mental health symptoms such as anxiety, depression, stress, etc. In connection with the point previously mentioned, Nguyen and Patel³⁶ examined students' perspectives of remote learning during COVID-19 in dental students relative to their generation (generations Y and Z), these authors reported that dental students strongly agreed (85%) that the move to remote learning was relatively easy, in addition, they reported that after the pandemic, more dental students agreed (93%) that some classes should continue online. Although there are advantages with remote education, future science research should investigate whether exposure to COVID-19 pandemic had a negative consequence associated with laboratory/clinical skills and the patient relationships dynamics. The prevalence of SBS among chiropractic students, in the GI was 97.15%, while, in the GII was 94.09% (decreased by 3.06%), in GII, a mild level occurred at 53.76% (12.04% more than GI) and moderate level 27.96% (12.04% less than GI), and in the severe level we detected in 12.37% (3.06% less than GI) ($p = 0.0001$). Bolatov et al.²⁵ mentioned the level and prevalence of SBS among medical students (1st year to 5th year) during traditional education was 27.6%, while, during the period of online learning, this indicator dropped to 16.7%. Allen et al.³⁷ demonstrated in a meta-analysis study that online learning does not reduce student satisfaction compared to traditional teaching methods. Some factors that may explain the improvement in academic efficacy over time may include: elimination of spatial and temporal barriers, independence of learning, flexibility of time and less need for commuting and the decrease of costs of indirect expenses (transport, additional meals, and extra accommodation).^{25,38,39} Other factors that could decrease *burnout* were the ability to combine studying with personal and family life, physical environment and lack of interaction with patients during clinical placements.²⁵ Regarding the sex variable, in the present study, we observed that the female chiropractic students, presented a higher frequency of SBS (GI: 70.86%; GII: 65.59%) compared to male chiropractic students, (GI: 26.29%; GII: 28.5%), respect of SBS levels, in a mild level, female students in GII presented 7.34% increase compared than GI, in moderate level, presented 9.28% decreased than GI, and in severe level 3.33% less compared than GI ($p =$

0.0001), with reference to male students maintained the same mild, moderate and severe levels of SBS in the GI and GII. Gender is a key dimension when *burnout* is analyzed from students' perspectives. Some studies show that female students tend to adapt and perform better in self-regulated online learning compared to males.^{40,41} Our results were similar to previous studies' findings that, in general, female students report more exhausted than their male counterparts.^{10,13,42-46} The COVID-19 pandemic shifted students' priorities, some of the changes in behavior were the result of mandatory requirements (such as: increased hand washing, lockdowns, mandatory mask wearing), many were worried about their own health, health of their families, or struggling financially, perhaps making them less focused on academics, and increasing academic difficulties. It is possible that in circumstances surrounding COVID-19 pandemic female students were more exhausted, which can be related to the environment, where the activities were no longer what they used to be, because in addition to developing academic activities, the female students had to carry out other possibly increase the domestic activities (cleaning, cooking, washing, etc.) as well as caring for other persons like a children that were also took online classes. In the case of a recurrence of a similar pandemic where quarantine measures and online training are necessary, Bolatov et al.²⁵ and Detyna et al.⁴⁷ recommend developing and implementing innovative methods as a preventive action to maintain positive interactions between students. In this sense, the adoption of hybrid teaching (e.g. the Hyflex model combines face-to-face and online learning), another online resource used to supplement students' understanding of laboratory techniques is the Learning Sciences tool,⁴⁸ this provides practical simulations for scientific experiments. Student exposure to a mixture of teaching styles can both facilitate and expand their ability to learn as well as improve learning skills for strategies with which they are less well matched. Online learning makes higher education more accessible to a wider range of individuals as it creates educational opportunities that are free of time and geographic constraints.⁴⁹ Institutions should be recognising and taking the necessary steps to ensure digital equity amongst students and staff; this is crucial for hybrid, hyflex and distance learning.⁵⁰ In addition, college support services may have a crucial role in helping students navigate the life challenges associated with this type of pandemics may help to improve their mental health.

CONCLUSIONS

The COVID-19 pandemic argued educational institutions across the world to rapidly transition to distance learning, the students adapted to the new learning environment. The results of this study may be considered as an early investigation in understanding the impact of the COVID-19 pandemic among chiropractic students. The frequency of SBS were high and mostly occurring at mild and moderate levels, it is important to highlight that we were able to observe a 3.06% decrease in *burnout* in the GII compared to the GI, likewise, we observed an increase of 12.04% in the mild level of *burnout* in the GII compared to the GI, but in respect to moderate level and severe we noticed a decrease in the GII compared to the GI (12.04 and 3.06%, respectively). Regarding the age in class intervals revealed that the most affected to COVID-19 pandemic were chiropractic students, between 18 to 29 years old. In addition, our findings show that gender also showed significant differences, the female students presented a higher frequency of SBS compared to male students in both groups. Finally, the EUBE is overall a good instrument to allow levels of *burnout* to be identified, based on two sub-dimensions: the behavioral and attitudinal, this tool can be usable even with different student populations.

Declaration of competing interest: the authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

1. Cortes-Altamirano JL, Yáñez-Pizaña A, Reyes-Long S, Angélica GM, Bandala C, Bonilla-Jaime H, Alfaro-Rodríguez A. Potential neuroprotective effect of cannabinoids in COVID-19 Patients. *Curr Top Med Chem.* 2022; 22 (16): 1326-1345.
2. Alqahtani AY, Rajkhan AA. E-Learning critical success factors during the COVID-19 pandemic: a comprehensive analysis of e-learning managerial perspectives. *Educ Sci.* 2020; 10: 216.
3. Radha R. E-Learning during lockdown of Covid-19 pandemic: a global perspective. *Int J Control Autom.* 2020; 13 (4): 1088-1099.
4. Hakami Z, Khanagar SB, Vishwanathaiah S, Hakami A, Bokhari AM, Jabali AH et al. Psychological impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on dental students: a nationwide study. *J Dent Educ.* 2021; 85 (4): 494-503.
5. Bana KF, Sarfraz S. Impact on mental health of undergraduates and the ways to cope stress during

- COVID-19 pandemic. *Pak Armed Forces Med J*. 2020; 70 (5): 1453-1459.
6. Hasan N, Bao Y. Impact of “e-Learning crack-up” perception on psychological distress among college students during COVID-19 pandemic: a mediating role of “fear of academic year loss”. *Child Youth Serv Rev*. 2020; 18: 105355.
 7. Silva PGB, de Oliveira CAL, Borges MMF, Moreira DM, Alencar PNB, Avelar RL et al. Distance learning during social seclusion by COVID-19: improving the quality of life of undergraduate dentistry students. *Eur J Dent Educ*. 2021; 25 (1): 124-134.
 8. Schaufeli WB, Leiter MP, Maslach C. *Burnout*: 35 years of research and practice. *Career Dev Int*. 2009; 14 (3): 204-209.
 9. Leiter MP, Maslach C. *Burnout* and engagement: contributions to a new vision. *Burn Res*. 2017; 5: 55-57.
 10. Fiorilli C, Barni D, Russo C, Marchetti V, Angelini G, Romano L. Students’ *Burnout* at University: the role of gender and worker status. *Int J Environ Health Res*. 2022; 19 (18): 11341.
 11. Schaufeli WB, Martínez IM, Pinto AM, Salanova M, Barker AB. *Burnout* and Engagement in University Students. *Int J Environ Health Res*. 2002; 33 (5): 464-481.
 12. Di Chiacchio C, de Stasio S, Fiorilli C. Examining how motivation toward science contributes to omitting behaviours in the Italian PISA 2006 sample. *Learn Individ Differ*. 2016; 50: 56-63.
 13. Fiorilli C, Pepe A, Buonomo I, Albanese O. At-Risk Teachers: the association between *burnout* levels and emotional appraisal processes. *Open Psychol J*. 2017; 10 (1): 127-139.
 14. Madigan D, Curran T. Does *burnout* affect academic achievement? A meta-analysis of over 100,000 students. *Educ Psychol Rev*. 2021; 33: 387-405.
 15. Salmela-Aro K, Upadyaya K, Ronkainen I, Hietajärvi L. Study *burnout* and engagement during COVID-19 among university students: the role of demands, resources, and psychological needs. *J Happiness Stud* 2022; 23 (6): 2685.
 16. Barraza M. Escala Unidimensional del *burnout* estudiantil. Universidad Pedagógica de Durango. 2008, 104-1066.
 17. Barraza MA. Validación psicométrica de la escala unidimensional del *burnout* estudiantil. *Rev Intercont Psi Educ*. 2011; 13: 51-74.
 18. Kaggwa MM, Kajjimu J, Sserunkuma J, Najjuka SM, Atim LM, Olum Ret al. Prevalence of *burnout* among university students in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16 (8): e0256402.
 19. Kristanto T, Chen WS, Thoo YY. Academic *burnout* and eating disorder among students in Monash University Malaysia. *Eat Behav*. 2016; 22: 96-100.
 20. Naderi H, Dehghan H, Dehrouyeh S, Tajik E. Academic *burnout* among undergraduate nursing students: predicting the role of sleep quality and healthy lifestyle. *Res Dev Med Educ*. 2021; 10: 16.
 21. Dyrbye L, Shanafelt T. A narrative review on *burnout* experienced by medical students and residents. *Med Educ*. 2016; 50 (1): 132-149.
 22. Dyrbye LN, Satele D, West CP. Association of characteristics of the learning environment and US medical student *burnout*, empathy, and career regret. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (8): e2119110.
 23. Almutairi H, Alsubaiei A, Abduljawad S, Alshatti A, Fekih-Romdhane F, Husni M et al. Prevalence of *burnout* in medical students: a systematic review and meta-analysis. 2023; 68 (6): 1157-1170.
 24. Dewitt DE. Fighting COVID-19: Enabling graduating students to start internship early at their own medical school. *Ann Intern Med*. 2020; 173 (2): 143-144.
 25. Bolatov AK, Seisembekov TZ, Askarova AZ, Baikanova RK, Smailova DS, Fabbro E. Online-learning due to COVID-19 improved mental health among medical students. *Med Sci Educ*. 2021; 31 (1): 183.
 26. Vilela ADV, Melo J, Ribeiro, Orlando OD, Mendonça MR, Midori CP, Andrade FE et al. *Burnout* syndrome and remote learning strategies during the pandemic of COVID-19: a longitudinal study of Agrarian Sciences students. *J Agric Educ*. 2023; (3): 295-307.
 27. Torres-Zapata ÁE, Zarza-García AL, Olvera GEA, Brito-Cruz TJ. *Burnout* y rendimiento académico en estudiantes universitarios ante pandemia de COVID-19. 2023; 14 (1): 15-15.
 28. Ochoa M, Reyes F, Arenas P, McMichael M, Latini F. Frecuencia de síndrome de *burnout* en estudiantes de medicina en la provincia de San Luis. *Neurol Argent*. 2022; 14 (2): 92-99.
 29. Asencio-López L, Almaraz-Celis GD, Carrillo Maciel V, Huerta Valenzuela P, Silva Goytia L, Muñoz Torres Met al. *Burnout* syndrome in first to sixth-year medical students at a private university in the north of Mexico: descriptive cross-sectional study. *Medwave*. 2016; 16 (3): e6432.
 30. Marsicano CR, Felten KM, Toledo LS, Buitendorp MM. Tracking campus responses to the COVID-19 pandemic. *APSA Preprints* 2020; (1): 1-16.
 31. Sansone RA, Sansone LA. Cell Phones: The psychosocial risks. *Innov Clin Neurosci*. 2013; 10 (1): 33.
 32. Hernández-Rodríguez J, Herrera-López ME, Montiel-Flores E, Romero-Morelos P, Bandala C, Gómez-López M et al. Effect of musculoskeletal disorders due to the use of data display screens in young university students. *Invest Discapacidad*. 2023; 9 (2): 65-74.
 33. Brubaker JR, Beverly EA. *Burnout*, perceived stress, sleep quality, and smartphone use: a survey of osteopathic medical students. *J Am Osteopath Assoc*. 2020; 120 (1): 6-17.
 34. Shatto B, Erwin K. Moving on from millennials: preparing for generation Z. *J Contin Educ Nurs*. 2016; 47 (6): 253-254.

35. Arnout BA, Al-Dabbagh ZS, Al Eid NA, Al Eid MA, Al-Musaibeh SS, Al-Miqtiq MNet al. The effects of corona virus (COVID-19) outbreak on the individuals' mental health and on the decision makers: a comparative epidemiological study. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 2020; 9 (3): 26-47.
36. Nguyen VH, Patel T. Influence of the COVID-19 pandemic on learning preferences and perspectives of generation Y and Z students in dental education. *Int J Dent Hyg*. 2023; 21 (2): 487-494.
37. Allen M, Bourhis J, Burrell N, Mabry E. Comparing student satisfaction with distance education to traditional classrooms in higher education: a meta-analysis. *Int J Phytoremediation*. 2002; 21 (1): 83-97.
38. Daroedono E, Siagian FE, Alfarabi M, Cing JM, Arodes ES, Sirait RHet al. The impact of COVID-19 on medical education: our students perception on the practice of long distance learning. *Int J Community Med Public Health*. 2020; 7 (7): 2790-2796.
39. Gonzalez T, de la Rubia MA, Hincz KP, Comas-Lopez M, Subirats L, Fort Set al. Influence of COVID-19 confinement on students' performance in higher education. *PLoS One*. 2020; 15 (10): e0239490.
40. Alghamdi A, Karpinski AC, Lepp A, Barkley J. Online and face-to-face classroom multitasking and academic performance: Moderated mediation with self-efficacy for self-regulated learning and gender. *Comput Human Behav*. 2020; 102: 214-222.
41. Liu X, He W, Zhao L, Hong JC. Gender Differences in self-regulated online learning during the COVID-19 lockdown. *Front Psychol*. 2021; 12: 4185.
42. Kecojevic A, Basch CH, Sullivan M, Davi NK. The impact of the COVID-19 epidemic on mental health of undergraduate students in New Jersey, cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15 (9): e0239696.
43. Draghici GL, Cazan AM. *Burnout* and maladjustment among employed students. *Front Psychol*. 2022; 13: 1772.
44. Rusandi MA, Liza LO, Biondi Situmorang DD. *Burnout* and resilience during the COVID-19 outbreak: differences between male and female students. *Heliyon*. 2022; 8 (8): e10019.
45. Yury RR. Estudio unidimensional del síndrome de *burnout* en estudiantes de medicina de Holguín. *Rev Asoc Esp Neuro*. 2012; 32 (116): 795-803.
46. Blanco C, Okuda M, Wright C, Hasin DS, Grant BF, Liu SMet al. Mental health of college students and their non-college-attending peers: results from the National Epidemiologic Study on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65 (12): 1429-1437.
47. Detyna M, Sanchez-Pizani R, Giampietro V, Dommett EJ, Dyer K. Hybrid flexible (HyFlex) teaching and learning: climbing the mountain of implementation challenges for synchronous online and face-to-face seminars during a pandemic. *Learn Environ Res*. 2023; 26(1): 145-159.
48. Parong J, Mayer RE. Learning science in immersive virtual reality. *J Educ Psychol*. 2018; 110 (6): 785-797.
49. Varty AK. Options for online undergraduate courses in biology at American Colleges and Universities. *CBE Life Sci Educ*. 2016; 15 (4): ar58.
50. Dhawan S. Online learning: A panacea in the time of COVID-19 crisis. *J Educ Technol*. 2020; 49 (1): 5-22.

Development of the Spanish version of the Barry-Albright Dystonia Scale: translation, cross-cultural adaptation and determination of reliability and validity of content in Mexican patients with dyskinetic cerebral palsy. Pilot study

Desarrollo de la versión en español de la Escala de Distonía de Barry-Albright: traducción, adaptación transcultural y determinación de la fiabilidad y validez de contenido en pacientes mexicanos con parálisis cerebral discinética. Estudio piloto

Carlos P Viñals-Labañino,* María Guadalupe Valadez-Varela,*
Michael Delgado-Angulo,* María de la Luz Arenas-Sordo[‡]

Keywords:

dyskinetic cerebral palsy,
dystonia, Barry-Albright
Dystonia scale, translation,
Mexican patients.

Palabras clave:

parálisis cerebral discinética,
distonía, escala para distonía
de Barry-Albright, traducción,
pacientes mexicanos.

Abstract

Introduction: dystonia is an abnormal pattern of posture and/or involuntary, uncontrolled, recurrent, occasionally stereotyped movement. Barry-Albright Dystonia Scale (BADS) is one of the most useful clinical tools to measure dystonia in children with cerebral palsy. There is no Spanish version of a scale that measures dystonia. **Objective:** to develop the Spanish Barry-Albright Dystonia Scale (BADS) and evaluate the inter and intrarater reliability of the scale and to measure its validity in the Mexican population with dyskinetic cerebral palsy. **Material and methods:** we developed the Spanish version of the BADS for children with dyskinetic cerebral palsy in the Mexican population by the forward and backward translation procedure and testing for acceptability and the clarity of item wording so that the scale could be used by Spanish-speaking examiners. The studies included the validity of content (using Delphi method by a panel of experts), inter and intrarater reliability which were examined by 2 raters in 30 videos of patients with dyskinetic cerebral palsy twice on two occasions using the Spanish BADS. **Results:** the intrarater and interrater reliability was very good for the Spanish BADS (Pearson correlation coefficient > 0.90) with a statistically significant agreement between raters and within raters (all $p < 0.001$), the scale also translated into Spanish, obtained a high content validity index (I-CI 0.82-0.94). **Conclusions:** the Spanish version of the Barry-Albright Dystonia Scale showed high content value, as well as adequate inter and intrarater reliability. The scale constitutes an understandable, viable, simple and useful instrument.

* Pediatric Rehabilitation
Department.

[‡] Genomic Medicine Department.

Instituto Nacional de Rehabilitación
«Luis Guillermo Ibarra Ibarra»,
Tlalpan, Mexico City, Mexico.



How to cite: Viñals-Labañino CP, Valadez-Varela MG, Delgado-Angulo M, Arenas-Sordo ML. Development of the Spanish version of the Barry-Albright Dystonia Scale: translation, cross-cultural adaptation and determination of reliability and validity of content in Mexican patients with dyskinetic cerebral palsy. Pilot study. Invest Discapacidad. 2024; 10 (1): 13-20. <https://dx.doi.org/10.35366/113826>



Correspondence:

María de la Luz Arenas-Sordo,
MD, PhD

E-mail: mlarenassordo@hotmail.com; mlarenassordo@gmail.com; asgk@unam.mx

Received: August 10, 2023

Accepted: October 11, 2023

Resumen

Introducción: la distonía es un patrón anormal de la postura o movimientos ocasionalmente estereotipados, involuntarios, sin control y recurrentes. La escala para distonía de Barry-Albright (BADs), es una de las herramientas de mayor uso para medir la distonía en niños con parálisis cerebral. No hay alguna escala en español para medir la distonía. **Objetivo:** desarrollar la versión en español de la BADs para niños mexicanos con parálisis cerebral discinética. **Material y métodos:** desarrollamos la versión en español de la escala BADs a través del procedimiento de traducción y retrotraducción y prueba de la misma, para conocer su aceptación y la claridad de los reactivos y pueda ser utilizada por examinadores de habla española. Los estudios incluyeron la validez de contenido (usando el método Delphi con un panel de expertos), la fiabilidad inter e intraobservador en 30 videos de pacientes con parálisis cerebral discinética, examinados por dos observadores, dos veces en dos ocasiones, utilizando la BADs en español. **Resultados:** la fiabilidad intra e interobservador fue muy buena para la BADs en español (Coeficiente de correlación de Pearson > 0.90) con significancia estadística inter e intraobservadores (todas las $p < 0.001$), también la escala traducida obtuvo índice de validez de contenido alto (I-IC 0.82-0.94). **Conclusiones:** la versión en español de la escala para distonía de Barry-Albright mostró alta validez de contenido, así como adecuada fiabilidad inter e intraobservador. La escala constituye un instrumento útil, viable, simple y de fácil comprensión.

INTRODUCTION

Cerebral palsy (CP) is the major cause of physical disability in the pediatric population and it persists into adulthood.¹ The global prevalence of CP discussed is generally of 2.11 cases per 1,000 live births.² The specific rate in low- and middle-income countries is unclear, but it has every indication of being higher, there are more prominent contagious illness rates, pre-birth and perinatal consideration contrasts and lack of rehabilitation services, causing more terrible long term physical disability.³ According to the National Health Program 2001-2006 the precise information in Mexico's incidence is not available, but there is a cerebral palsy register of 12 000 cases per year. Disability constitutes a serious public health problem. It is estimated that 2.3% of the Mexican population suffer from severe disability.⁴ Recently the specialists presented the term «high risk of cerebral palsy» from those cases where the few distinguishable risk factors, probably including hereditary conditions, connect between each other, driving a precise prediction before a half year's corrected age.^{5,6} The Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) classifies CP into the following four subtype groups: spastic (bilateral and unilateral), dyskinetic (dystonic and choreoathetotic), ataxic and non-classifiable; all placed in decreasing order.^{7,8} The different motor types of CP may emerge and change during the first 5 years of life, in the Australian population the major prevalence is the spastic form with 81-92%, followed by dyskinetic type in 3-9%, then ataxic in 3-6%; and hypotonic (0-4%), which is not classified in all countries.⁸ Swedish reports established up to 15% of dyskinetic cerebral palsy

(DCP).⁹ The clinical assessment of the muscle tone of a child is imperative to differentiate between spasticity, dystonia, rigidity or a combination of these; all distinctive forms of hypertonia.^{10,11}

DCP involves two major movement disorder patterns: dystonia, which refers to: «abnormal postures, involuntary twisting, and repetitive movements due to sustained or intermittent muscle contractions».⁹ At the point when several abnormal movement patterns coincide, the SCPE recommend us to call it «mixed CP forms» and to mainly classify it by the predominant clinical component.^{12,13} DCP can have numerous causes and motor impairments are often more severe in people with DCP than in patients with other types of cerebral palsy; such as non-motor comorbidities include intellectual impairment, anarthria, and epilepsy, affecting daily living skills.^{10,14-17} Sensorial disabilities, visual and hearing, are also common.¹¹

To measure the level of dystonia when it is generalized is difficult.^{18,19} Stewart et al. made a precise review of clinical scales to measure dystonia as well as choreoathetosis in children with CP and relying upon certain met standards, they focused on 6 papers which will be cited: «Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS), Barry-Albright Dystonia Scale (BADs), Unified Dystonia Rating Scale (UDRS), Movement Disorder-Childhood Rating Scale (MD-CRS), Movement Disorder-Childhood Rating Scale 0-3 years (MD-CRS 0-3), and Dyskinesia Impairment Scale (DIS)».^{13,20} All of these assess dystonia, but BADs is by all accounts the most well-established and most used clinical tool. It was initially created for individuals with secondary dystonia including CP and

seems to exhibit responsiveness to change following certain interventions, it evaluates eight body regions. An upper score demonstrates more noteworthy seriousness of dystonia, specific preparation to use the scale is not required, one only needs to be familiar with the clinical description it mentions, it is the least intricate and best scale, which is good for day by day clinical use.¹⁰ In the original study made by Barry et al. the interrater reliability for the eight item scores by 13 raters for 10 patients utilizing the intraclass correlation coefficient (ICC) went from 0.061 to 0.866, the unwavering quality for the complete score was 0.866.¹⁸ A study compared BADS with BFMDRS and UDRS and concluded the interrater reliability of BADS was moderate to good and internal consistency was high.¹¹ As is notorious there are few scales, in general, most health scales are created in English-speaking nations, the culturally diverse adjustment of a wellbeing status survey for use in another country, culture, and language needs a controlled method. The term «cross-cultural adaptation» is used to include interpretation and social adjustment issues.¹⁹ The 5 steps that must be followed in order to protect the sensibility of the tool in the objective culture are: I) «Translation», II) «Back translation», III) «Committee review», IV) «Pre-testing» and V) «Weighting of scores». It is not generally possible to follow all the steps portrayed here because of the structure of the measure.¹⁸ The right interpretation and social adjustment of a questionnaire doesn't generally ensure the conservation of its psychometric properties, so it is important to continue the process by measuring the reliability and validity in the target language.²¹ So DCP is one of the most disabling forms of CP, it is probably the most common presentation of dystonia in children; there is no Spanish version of a scale that measures dystonia. Due to the importance of the diagnosis and the early approach of dyskinetic cerebral palsy, it is necessary to have simple clinical tools which can be administered by any health professional who performs pediatric assessments. Therefore, this study aimed to develop the Spanish BADS and evaluate the interrater and intrarater reliability of the scale and to measure its content validity in the Mexican population with dyskinetic cerebral palsy at the Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra» (INRLGII).

The translation of this scale is of special interest because all Spanish speakers can use it and benefit from it, as well as to unify criteria for the study of the patients and to objectively measure the possible changes after a therapeutic program.

MATERIAL AND METHODS

This was a prospective, clinical measurement study for translation, cross-cultural adaptation, determination of validity of content and inter- and intrarater reliability of the Spanish BADS in Mexican patients with DCP. We included patients with a diagnosis of DCP (dystonic, choreoathetoid or mixed forms) from the Pediatric Rehabilitation Department of the INRLGII when they came for their medical appointments. The patients were between 3 and 18 years of age. The data of the patients were collected the first time they attended the INRLGII. Gender, age, comorbidities, dyskinetic cerebral palsy type, intellectual coefficient and the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) were the variables studied. Patients with dystonia of doubtful etiology or attributable to causes other than forms of secondary dystonia were excluded from the sample. The final sample consisted of 30 participants. The study was approved by the INRLGII ethical committee, with registration number 12/19. The parents signed the informed consent. The raters were two psychiatrists, both experts in pediatric rehabilitation. Neither had used the scale before conducting this study, they were familiarized with the translated item descriptions before applying it to the evaluations. The procedure used to establish the Spanish version of the BADS was the forward-backward translation method described by Guillemin et al. (Supplementary: Appendix A). Two direct translations were made from the original instrument (source language, English) to the language destination (Spanish). Translators have different profiles, they are bilinguals, one was familiarized with the concepts of cerebral palsy, and the other was the native translator working from the original instrument as with translator versions 1 and 2. A synthesis of these translations which was made was later translated again to the original language. After that a review procedure was carried out where the authors of the study agreed about the semantic and conceptual equivalence, because this assessment is an instrument used by health professionals.

To measure the reliability of the translated scale, a 4-minute video register was made of the participants (after signing the informed consent by the parent or legal guardian), 2 minutes focusing on the face and neck, and 2 more minutes to evaluate the trunk and the 4 limbs. Raters registered the dystonic movement scores for each patient using the translated scale. For the intrarater reliability study, the same two raters reassessed the video-patients 2 weeks apart using

the same procedure. The raters were blinded to each other's scores and did not have access to their previous scores. The psychometric testing included the validity of content, the Delphi method was used. A group of 9 professionals with a 5-year minimum experience in the care of children with CP participated electronically. An e-mail with a brief questionnaire was sent to evaluate their experience accumulated in the diagnosis, evaluation and therapeutic management of DCP and finally their skills using international instruments for the evaluation of dystonia. A measurement was made of the coefficient of knowledge, argumentation and competition. The multidisciplinary panel was formed by 6 different professionals involved in the scope of pediatric disability, including neurologists, pediatricians and physiatrists. Regarding the region of work, there were Mexican and Colombian experts. They rated 3 videos randomly using Spanish BADS and notified if they agreed on the item scores and total score compared with the punctuations from ours. The content validity index (I-CVI) was obtained by dividing the number of experts who rated the item with a 1 (very adequate), 2 (quite adequate) and 3 (adequate) among the total number of experts for each of the items and the total score of the Spanish BADS.

Statistical analysis. Descriptive statistics were applied to determine the demographic characteristics of the sample, the content validity index was considered satisfactory for values greater than 0.70, the inter and intrarater reliability was determined using the Pearson correlation coefficient, taking $p < 0.05$ as statistically significant. Stata SE Software 6.0 was used.

RESULTS

Thirty patients with DCP (based on clinical history, observation and physical examination) (male 60%, female 40%) were studied. There were no sample losses. The mean age was 5.7 years (SD 3.90, range 3-17). The predominant motor pattern of DCP was mixed type in 21 patients (70%), dystonic type in 8 patients (26.6%) and choreoathetosis in one patient (3.33%). All 100% of the participants had affectation in all 4 limbs, 93.3% were GMFCS IV and V, only 2 patients in the sample (6.66%) were ambulatory. An evaluation of intellectual function was made depending on the patient's age using Peabody Picture Vocabulary Test and Wechsler Intelligence Scale for Children-IV by a psychologist who also rated adaptive skills. 18 patients (60%) had intellectual disability and in 36.6% of the sample (11 patients) it was not possible

to determine the intellectual function because of the age. Only in 3.3% (1 patient) the intellectual function was normal. The non-motor comorbidities reported were underweight (3 patients), 9 patients (30%) had diagnosis of epilepsy, 1 patient had history of soft tissue surgery and 2 patients had history of soft tissue and bone surgery, 7 patients had hearing loss (*Table 1*).

Interrater reliability. The results showed significant agreement between two raters ($p < 0.001$) obtaining a high Pearson's correlation coefficient (0.90). Interrater reliability obtained on both occasions was very good. Using Pearson's correlation coefficient the results indicated very good intrarater reliability for both raters ($p < 0.001$) (*Table 2*).

Table 3, shows the measurement of different criteria for the reproducibility and validity of the translated scale.

There was a consensus among the experts and those responsible for the study (*Table 4*), note the results obtained in the individual items and in the total score box. The columns of categories 1 (very adequate), 2 (quite adequate) and 3 (adequate) resulted in the majority of responses from the experts, with minimal or no selection for columns 4 (not adequate) and 5 (inadequate). The study showed a high content validity index of the scale with scores between 0.82 and 0.94 in all items including the total score.

DISCUSSION

Documenting the wide range of functional limitations and disability due to dystonic movements in cerebral palsy is challenging for health professionals. Valid and reliable instruments are indispensable for the correct evaluation. It is known in the academic field that most of the clinical scales are developed in English-speaking countries. The development of the Spanish version of the BADS has been based on the translation and cultural adaptation guidelines ensuring consistency in the content and face validity between the original English version and the Spanish BADS. To the best of our knowledge, this is the first study of a Spanish translation and adaptation of this tool and we have not found other translations into other languages.

The BADS's creators improved the requirement for a clinical appraisal instrument that considered the differed physical and cognitive impairments of people with cerebral palsy and traumatic brain injury, trying to determine the changes resulting from an intervention (application of intrathecal baclofen).¹⁸ To date it is still considered the most useful clinical tool for measuring

dystonia in children with CP, Stewart et al. indicated that: «the BADS is the least complex and quickest scale, which is favorable for clinical use, although it lacks insight into choreoathetosis».¹³ For its development, a video recording was taken of 18 patients with CP and TBI (a very heterogeneous sample of patients between the ages of 3 to 42 years), with meetings of 20-45 minutes relying upon the degree of participation, versatility and useful abilities of the patient.¹⁸

In our hospital as in other international publications, DCP is the second motor pattern in frequency, spasticity is the most common, the majority of our population lack the ability to walk and have intellectual disability. Our

video recording was 4 minutes to make it applicable in the outpatient clinic of cerebral palsy; initially at rest and then performing a variety of functional activities (those measured by the scale). The translated scale retained all characteristics of the original tool; however, this process encountered few difficulties, but all of them had a good resolution. The Spanish BADS was easy to understand, and it was accepted well by those responsible for the study and the group of experts. The results were characterized as very good in the different psychometric properties of inter- and intrarater reliability. When applying the scale in pediatric patients, the results were similar to the original study (with high reliability in the total

Table 1: Demographic characteristics, GMFCS, EDACS, MACS, CFCS from the patients.

Characteristics	GMFCS				
	I (n = 0)	II (n = 2)	III (n = 0)	IV (n = 4)	V (n = 24)
Age range		3-17		3-16	3-14
Gender, (percentage)					
Girls (40%)		8		8	83
Boys (60%)		11		16	77
Intelligence quotient		1 NV 1 ≤ 69		3 NV 1 ≤ 69	7 NV 16 ≤ 69 1 ≥ 80
CP type, n (%)					
1 Mix		1 (100)		1 (50)	1 (70)
2 Dystonic				2 (50)	2 (25)
3 Choreoathetotic					3 (4)
EDACS, n (%)					
Level 1		1 (50)			1 (4)
Level 2		2 (50)		2 (100)	2 (37)
Level 3					3 (50)
Level 4					4 (8)
Level 5					
MACS, n (%)					
I					1 (4)
II		2 (100)		4 (100)	9 (37)
III					12 (50)
IV					2 (8)
V					
CFCS, n (%)					
Level I		NV (50)		NV (75)	NV (33)
Level II					1 (4)
Level III		1 (50)		1 (25)	2 (8)
Level IV					10 (41)
Level V					3 (12)

GMFCS = gross motor function classification system. EDACS = eating and drinking ability classification system. MACS = manual ability classification system. CFCS = communication function classification system. NV = not valued.

Table 2: Barry Albright Dystonia Scale. Spanish version.

A Researcher 1: VI.																															
BADS	VI 1	VI 2	VI 3	VI 4	VI 5	VI 6	VI 7	VI 8	VI 9	VI 10	VI 11	VI 12	VI 13	VI 14	VI 15	VI 16	VI 17	VI 18	VI 19	VI 20	VI 21	VI 22	VI 23	VI 24	VI 25	VI 26	VI 27	VI 28	VI 29	VI 30	
Eyes	0	0	3	0	2	2	0	2	1	2	0	0	0	0	2	2	1	2	1	2	0	1	1	1	2	1	1	2	1	2	0
Mouth	0	1	3	3	3	3	1	1	3	1	1	1	0	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	2	2	2	3	3	1
Neck	1	2	3	3	3	3	2	3	4	2	1	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	2	3	1	1	2	2	1	3	1	1
Trunk	0	3	3	1	3	3	3	1	3	2	1	1	0	1	1	0	2	2	0	2	0	0	1	2	1	2	1	1	3	1	1
RUL	1	2	2	1	3	3	2	2	1	1	2	1	2	1	1	1	2	2	2	2	0	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1
LUL	1	1	1	1	2	2	1	3	2	1	1	1	1	1	1	0	2	3	2	1	0	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1
RLl	1	2	2	1	3	3	2	1	2	4	1	2	1	2	0	1	2	2	0	2	0	1	1	3	2	1	1	1	1	3	1
LLl	0	2	3	1	3	3	2	2	3	4	2	1	1	2	0	1	2	2	0	2	0	1	1	3	2	1	1	1	1	3	1
Total	4	13	20	11	22	22	14	13	21	18	8	10	5	10	8	7	15	17	7	15	2	9	12	17	12	11	11	10	15	11	11
Severity	2	2	3	2	3	3	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2	1	2	2	3	2	2	2	2	2	2
B Researcher 2: VA.																															
BADS	VA 1	VA 2	VA 3	VA 4	VA 5	VA 6	VA 7	VA 8	VA 9	VA 10	VA 11	VA 12	VA 13	VA 14	VA 15	VA 16	VA 17	VA 18	VA 19	VA 20	VA 21	VA 22	VA 23	VA 24	VA 25	VA 26	VA 27	VA 28	VA 29	VA 30	
Eyes	0	0	3	1	2	1	0	3	3	2	0	0	1	0	2	2	1	2	1	2	0	1	1	1	2	1	1	2	2	0	
Mouth	0	1	3	2	3	2	1	1	4	1	1	1	0	1	2	2	2	2	1	2	1	2	1	2	1	2	2	3	3	1	
Neck	0	1	3	3	3	3	3	4	4	3	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	2	3	1	1	2	2	2	3	1	1
Trunk	0	3	3	1	3	3	4	3	4	1	1	1	1	1	1	1	2	2	0	2	0	2	1	2	1	2	1	1	3	1	1
RUL	1	3	3	1	4	4	4	4	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	2	2	0	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1
LUL	1	2	2	1	3	4	3	3	4	1	1	1	2	1	1	1	2	3	2	2	0	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1
RLl	0	2	2	1	4	4	3	3	4	4	1	1	1	2	0	0	2	2	0	2	0	0	1	3	2	1	1	1	1	3	1
LLl	0	2	3	1	4	3	3	4	4	4	2	1	1	2	0	0	2	2	0	2	0	0	1	3	2	1	1	1	1	3	1
Total	2	14	22	11	26	24	21	25	29	18	8	7	9	10	8	8	15	17	7	16	2	9	12	17	12	11	11	12	15	11	
Severity	1	2	3	2	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2	1	2	2	3	2	2	2	2	2	2

RUL = right upper limb, LUL = left upper limb, RLl = right lower limb, LLl = left lower limb.
 Total score coding: 1 = subtle 1-3 points (10%), 2 = mild 4-16 points (11-49%), 3 = moderate 17-29 points (50-89%), 4 = severe 30-32 points (90-100%).

scores, but not for the individual items), an interobserver reliability of 0.90 and intraobserver reliability of 0.99 were obtained for the total score using Pearson correlation, and with the participation of the experts' committee, the scale achieved adequate content validity.

An important weakness of the scale is that it lacks the evaluation of choreoathetosis unlike the DIS. However due to multiple advantages already mentioned, it was decided to work with BADS in the first instance. An important part of the sample of patients evaluated were diagnosed with mixed type cerebral palsy with a predominance of spasticity over dystonic movements. The sample size was decided based on other validation studies. We suggest the creation of a new scale that addresses both dystonia and choreoathetosis in patients with dyskinetic CP, in a way that allows evaluation with short videos that contain functional movements showing the difference between the different abnormal movements and sufficiently to discriminate dystonia, spasticity and choreoathetosis. The clinical quantification

and classification of dystonic CP is important not only to adapt the appropriate treatments that lead to better results, if not to avoid ineffective or even harmful treatments. When dystonia is the predominant motor type, its severity may be such that it masks coexisting features of spasticity. This scale would help establish a functional prognosis regarding the length of time dystonia is present as well as the interference with the patient's function or care. It is necessary to have an instrument designed to evaluate the therapeutic efficacy of different medications as well as treatment models for the patient with dystonia, the availability of this instrument will allow us to continue an in-depth study of the pathology and evaluate the effects in the mid and long term of influence of therapeutic interventions.^{22,23}

CONCLUSION

We can conclude the Barry-Albright Dystonia Scale in its Spanish version constitutes an understandable,

Table 3: Psychometric evaluation of spanish Barry Albright Dystonia Scale.

Criterion	Property	Statistical	Results
Reproducibility	Reliability	Cronbach's alpha coefficient	0.89
	Internal consistency reliability	Spearman's rank correlation	0.84
	Test-retest reliability	Pearson's correlation coefficient	0.99
	Inter-rater reliability		0.90 (p = 0.00001)
Validity	Face validity	Applicability and acceptability	Adequate
	Content validity	Analysis	See Table 2
	Criterion validity	Pearson's correlation coefficient	0.99

Table 4: Content validity index (I-CVI) of the experts who participated in the study.

S' BADS items	1. Very adequate n (%)	2. Quite adequate n (%)	3.-Adequate n (%)	4. Few adequate n (%)	5.-Inadequate n (%)	I-CVI
Eyes	9 (52.94)	6 (35.29)	1 (5.88)	0.00	1 (5.88)	0.94
Mouth	10 (58.82)	2 (11.7)	2 (11.7)	3 (17.64)	0.00	0.82
Neck	5 (29.41)	8 (47.05)	3 (17.64)	0.00	1 (5.88)	0.94
Trunk	5 (29.41)	5 (29.41)	4 (23.52)	2 (11.7)	1 (5.88)	0.82
RUL	6 (35.29)	10 (58.82)	0.00	1 (5.88)	0.00	0.94
LUL	10 (58.82)	4 (23.52)	1 (5.88)	1 (5.88)	1 (5.88)	0.88
RLL	8 (47.05)	2 (11.7)	4 (23.52)	2 (11.7)	1 (5.88)	0.82
LLL	6 (35.29)	5 (29.41)	4 (23.52)	1 (5.88)	1 (5.88)	0.88
Total	5 (29.41)	4 (23.52)	7 (41.17)	0.00	1 (5.88)	0.94

S' BADS = Spanish version Barry Albright Dystonia Scale. RUL = right upper limb. RLL = right lower limb. LUL = left upper limb. LLL = left lower limb.

viable, simple and useful instrument, however, it failed to discriminate other clinical variants of dyskinetic cerebral palsy. The validation of clinical instruments with evidence for the diagnosis, treatment and prognosis of children with cerebral palsy may be useful in future studies.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the members of the expert panel: Eugenia Espinoza García MD, Elsa Ivón Pérez Flores MD, Carlos Quintero Valencia MD, Laura Patricia de la Lanza Andrade MD and Jorge Carranza del Río MD.

References

- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007; 109: 8-14.
- Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55 (6): 509-519.
- Khandaker G, Smithers-Sheedy H, Islam J, Alam M, Jung J, Novak I et al. Bangladesh cerebral palsy register (BCPR): a pilot study to develop a national cerebral palsy (CP) register with surveillance of children for CP. *BMC Neurol.* 2015; 15:173.
- National health program 2001-2006. *PreveR-Dis. CNR/SS.* ISBN 968-811-992-X. 2001. Spanish.
- Hubermann L, Boychuck Z, Shevell M, Majnemer A. Age at referral of children for initial diagnosis of cerebral palsy and rehabilitation: current practices. *J Child Neurol.* 2016; 31 (3): 364-369.
- Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd R, Brunstrom-Hernández J et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr.* 2017; 171 (9): 897-890.
- Te Velde A, Morgan C, Novak I, Tantsis E, Badawi N. Early diagnosis and classification of cerebral palsy: an historical perspective and barriers to an early diagnosis. *J Clin Med.* 2019; 8:1599.
- SCPE guide for the registration of cerebral palsy. Instructions and reference documents. 2016. Available in: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/SCPE_guide_for_registration_of_cerebral_palsy_V3.pdf
- Monbaliu E, Himmelmann K, Lin JP, Ortibus E, Bonouvrié L, Feys H et al. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (9): 741-749.
- Himmelmann K, Hagberg G, Wiklund L, Eek M, Uvebrant P. Dyskinetic cerebral palsy: a population based study of children born between 1991 and 1998. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49: 246-251.
- Barry M, VanSwearingen J, Albright A. Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41 (6): 404-411.
- Himmelmann K, Panteliadis C. Clinical Characteristics. In: Panteliadis C, ed. *Cerebral Palsy, a multidisciplinary approach.* 3rd ed. Thessaloniki, Greece. 2018, 75-88.
- Report of the Australian Cerebral Palsy Register, Birth Years 1995-2012, November 2018. [Accessed 2020] Available in: <https://cpreregister.com/wp-content/uploads/2019/02/Report-of-the-Australian-Cerebral-Palsy-Register-Birth-Years-1995-2012.pdf>
- Cans C, Dolk H, Platt M, Colver A, Prasauskene A, Krageloh-Mann I. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49: 35-38.
- Stewart K, Harvey A, Johnston L. A systematic review of scales to measure dystonia and choreoathetosis in children with dyskinetic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59 (8): 786-795.
- Monbaliu E, De Cock P, Ortibus E, Heyrman L, Klingels K, Feys H. Clinical patterns of dystonia and choreoathetosis in participants with dyskinetic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58: 138-144.
- Kim K, Ahn P, Ryu M, Shin D, Yi S, Yoon D, Ha Y. Long-term surgical outcomes of cervical myelopathy with athetoid cerebral palsy. *Eur Spine J.* 2014; 23 (7): 1464-1471.
- Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord.* 2013; 28 (7): 958-967.
- Delgado M, Albright A. Movement disorders in children: definitions, classifications, and grading systems. *J Child Neurol.* 2003; 18 (1 Suppl), S1-S8.
- Ramada-Rodilla J, Serra-Pujadas C, Delclós-Clanchet G. Cross-cultural adaptation and health questionnaires validation: revision and methodological recommendations. *Salud Pública Mex.* 2013; 55: 57-66.
- Beaton D, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz M. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine.* 2000; 25 (24): 3186-3191.
- Haberfehlner H, Goudriaan M, Bonouvrié LA et al. Instrumented assessment of motor function in dyskinetic cerebral palsy: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil.* 2020; 17 (1): 39.
- Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: Literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46 (12): 1417-1432.

Conflict of interests: the authors declare that there is no conflict of interests.

Efecto neuroprotector y promotor de la recuperación funcional del tratamiento con WIN 55,212-2 en un modelo de lesión traumática de la médula espinal en rata

Neuroprotective and functional recovery-promoting effect of WIN 55,212-2 treatment in a rat model of traumatic spinal cord injury

Reyna Lamas,* Camilo Ríos,[‡] Alfonso Mata-Bermúdez,[§]
Marce Islas-Cortez,* Araceli Diaz-Ruiz*

Palabras clave:

lesión traumática de la médula espinal, lipoperoxidación caspasas-8 y 3, recuperación funcional, WIN 55,212-2.

Keywords:

spinal cord injury, lipoperoxidation, caspase-8 and 3, functional recovery, WIN 55,212-2.

Resumen

Introducción: la lesión traumática de médula espinal (LTME) es un padecimiento que genera daño irreversible sobre la función sensitiva, motora y autonómica, para el que no se tiene un tratamiento eficaz que logre revertir el daño. La mayor incidencia se presenta en la población económicamente activa (20-45 años). La fisiología es muy compleja; sin embargo, se sabe que la excitotoxicidad, el estrés oxidante, la inflamación y la apoptosis son mecanismos de daño secundario claves que llevan a la pérdida del tejido adyacente sano, por lo que es necesario desarrollar tratamientos neuroprotectores eficaces. El uso de cannabinoides sintéticos como el WIN 55,212-2 (agonista sintético del receptor de cannabinoides) puede ser considerado como terapia neuroprotectora, ya que se ha reportado su efecto, antioxidante y antiinflamatorio en diferentes patologías. **Objetivo:** evaluar el efecto neuroprotector del WIN 55,212-2 en un modelo de LTME en rata. **Material y métodos:** evaluando los niveles de lipoperoxidación (LP) como marcador de estrés oxidativo, actividad de caspasas 8 y 3 como marcador de muerte celular por apoptosis y la recuperación funcional después de una LTME. **Resultados:** los hallazgos mostraron un incremento de los niveles de LP por efecto de la lesión, la cual disminuyó cuando los animales recibieron el tratamiento con WIN 55,212-2, asimismo se observó menor actividad de Caspasa-8 por efecto del WIN 55,212-2. Finalmente, los animales con WIN 55,212-2 mostraron un mejor desempeño funcional al ser comparados con el grupo control. **Conclusiones:** con estos resultados pudimos demostrar que el tratamiento con WIN 55,212-2 puede tener beneficio terapéutico después de una LTME; sin embargo, se requieren más estudios.

Abstract

Introduction: spinal cord injury (SCI) is a disabling condition that generates irreversible damage to sensory, motor, and autonomic function, for which there is no effective treatment that can reverse the damage. The highest incidence occurs in the economically active population (20-45 years). The physiology is very complex, however; excitotoxicity, oxidative stress, inflammation and apoptosis are known to be crucial in secondary damage mechanisms that lead to the loss of adjacent healthy tissue, so it is necessary to develop effective neuroprotective treatments. The use of synthetic cannabinoids

* Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Manuel Velasco Suárez».

[‡] Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».

[§] Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

Ciudad de México, México.



Citar como: Lamas R, Ríos C, Mata-Bermúdez A, Islas-Cortez M, Diaz-Ruiz A. Efecto neuroprotector y promotor de la recuperación funcional del tratamiento con WIN 55,212-2 en un modelo de lesión traumática de la médula espinal en rata. Invest Discapacidad. 2024; 10 (1): 21-28. <https://dx.doi.org/10.35366/113827>



Correspondencia:**Dra. Araceli Diaz-Ruiz****E-mail:** adiaz@innn.edu.mx

Recibido: 10 de agosto de 2023

Aceptado: 16 de octubre de 2023

such as WIN 55,212-2 (synthetic cannabinoid receptor agonist) can be considered neuroprotective therapy since its antioxidant and anti-inflammatory effect has been reported in different pathologies.

Objective: we evaluate the neuroprotective effect of WIN 55,212-2 in a spinal cord injury model in rats. **Material and methods:** we evaluated the participation of oxidative stress by measuring lipoperoxidation (LP) levels, caspase 8 and 3 activity as a marker of cell death by apoptosis, and functional recovery after SCI. **Results:** the findings showed, an increase in LP by effect of damage and a decrease when WIN 55,212-2 was administered. Likewise, an increase in the activities of caspases 3 and 8 was observed due to the effect of trauma that was not reversed by the treatment. Finally, the animals with WIN 55,212-2 showed a better functional performance when compared with the control group. **Conclusions:** with these results we were able to demonstrate that treatment with WIN 55,212-2 may have a therapeutic benefit after LTME, however, further studies are required.

Abreviaturas:

DMSO = dimetilsulfóxido.

EROS = especies reactivas de oxígeno.

FDA = Food and Drug Administration.

IL-1 β = interleucina 1 beta.

LP = lipoperoxidación.

LTME = lesión traumática de médula espinal.

pNA = cromóforo p-nitroanilina.

RI = respuesta inflamatoria.

TNF- α = necrosis tumoral alfa.**INTRODUCCIÓN**

La lesión traumática de médula espinal (LTME) es un padecimiento grave con alta mortalidad que en la mayoría de los casos produce una discapacidad permanente. Ocurre cuando el tejido nervioso de la médula espinal se daña y se interrumpe la comunicación axonal, lo que resulta en la pérdida de la función motora y sensitiva por debajo del nivel del trauma. Después de una lesión primaria irreversible, inician una serie de mecanismos autodestructivos (lesión secundaria) que dañan el tejido nervioso.¹ Durante esta etapa se presentan daño vascular, alteración iónica, formación de radicales libres, acumulación de neurotransmisores excitatorios (excitotoxicidad), respuesta inflamatoria (RI) y apoptosis, posteriormente en las etapas subaguda y crónica, se observa desmielinización de axones, degeneración Walleriana, remodelación, regeneración y la formación de una cicatriz glial.² Para inhibir o disminuir estos mecanismos, se han utilizado diversos fármacos como la metilprednisolona que es el tratamiento más empleado para este padecimiento; sin embargo, no ha demostrado ser eficaz, y su administración trae consigo una gran cantidad de efectos adversos que ponen en riesgo la vida de los pacientes, es por eso que la Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. no ha aprobado su uso. Por tal motivo, se siguen desarrollando nuevas estrategias neuroprotectoras (sin éxito hasta el momento).

Recientemente, se ha propuesto el uso de cannabinoides como terapias neuroprotectoras en di-

versos padecimientos del sistema nervioso, como la enfermedad de Parkinson,³ el estatus epiléptico,⁴ el infarto cerebral,⁵ en isquemia de la médula espinal,⁶ etcétera. Asimismo, se ha reportado que la activación de receptor de cannabinoides CB2 se asocia con una reducción en el rodamiento y la adhesión de los glóbulos blancos a lo largo de las células endoteliales vasculares cerebrales, una reducción en el tamaño del infarto y un mejor desempeño funcional motor después de una isquemia focal transitoria en ratones.⁷ De forma particular se ha reportado que el WIN 55,212-2, un agonista sintético de los receptores CB1 y CB2 de cannabinoides, tiene efecto antiinflamatorio, antioxidante y neuroprotector en un modelo *in vitro* de daño por hiperglucemia más péptido amiloide β oligomérico,⁸ en este estudio se observó una reducción de los niveles de especies reactivas de oxígeno (EROS), actividades de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa, además de disminución en algunos marcadores de estrés nitrosativo. Asimismo, en este trabajo se demostró que el tratamiento disminuye los niveles de algunas moléculas relacionadas con la RI como son, la sintasa del óxido nítrico inducible, la interleucina 1 beta (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que llevó al incremento en viabilidad celular. De igual forma, en modelos *in vivo* de infarto cerebral y LTME se ha demostrado que el tratamiento con WIN 55,212-2 tiene efecto antiinflamatorio, antiapoptótico y neuroprotector. Así lo reportan Sun y colaboradores,⁵ en un modelo de oclusión de la arteria cerebral media en ratas, observando que el tratamiento con WIN 55,212-2 promueve la proliferación de las células en la zona de penumbra después del infarto, al ejercer un efecto neuroprotector. Mientras que Su y colegas⁹ demostraron reducción del daño secundario después de una LTME, por efecto del tratamiento con WIN 55,212-2, siempre y cuando el tratamiento se admi-

nistre inmediatamente después del daño. Con base en esta información, en el presente trabajo evaluamos el efecto antioxidante, antiapoptótico y neuroprotector del WIN 55,212-2, iniciando el tratamiento tres horas después del daño en un modelo de lesión traumática de la médula espinal en rata.

MATERIAL Y MÉTODOS

Consideraciones éticas para el uso de animales en la experimentación: para la realización del presente estudio, se siguieron los lineamientos establecidos a nivel internacional, así como por la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, en la cual se establecen los criterios y especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Cirugía y cuidados postoperatorios: se utilizaron ratas hembras de la cepa Wistar adultas de 200 a 250 g de peso, asignadas a los grupos experimentales de manera aleatorizada. A los animales se les practicó una LTME o un procedimiento quirúrgico falso (laminectomía), con previa anestesia de pentobarbital sódico (50 mg/kg) administrado por vía intraperitoneal. Durante la cirugía la temperatura corporal se mantuvo a 37 °C. Se les practicó una incisión en la piel y se disecó el tejido conectivo y muscular para dejar expuestos los procesos espinosos, una vez realizado este procedimiento se retiró de manera cuidadosa la lámina torácica 9 para dejar expuesta la médula espinal. Al finalizar la cirugía, los animales controles no lesionados se suturaron y el resto fueron sometidos a una lesión por contusión moderada utilizando un equipo desarrollado por la Universidad de Nueva York (*New York University Spinal Cord Impactor*). La lesión se produjo dejando caer un cilindro metálico de 10 g de peso de una altura de 25 mm (25 g/cm), directamente sobre la médula espinal. Inmediatamente después de la cirugía los animales recibieron cuidados postoperatorios en una cámara de cuidados intensivos para pequeñas especies (Schoer Manufacturing CO., Kansas City, MO.), así como un tratamiento farmacológico antipirético con acetaminofén (5 mL/2 L de H₂O) y antibiótico con benzatina bencilpenicilina de 1,200,000 U en dosis única (200 µL intramuscular). Durante siete días, se les manipuló la vejiga y los intestinos para su vaciamiento cada 12 horas durante los primeros tres días (etapa de choque medular) y cada 24 horas en los subsecuentes cuatro días. Finalmente, los animales fueron colocados de manera individual en cajas de acrílico, diariamente se realizaron chequeos del

estado de salud, para evitar la aparición de úlceras por decúbito, durante todo el estudio los animales se mantuvieron en ciclos de 12 horas luz/obscuridad y con libre acceso al agua y al alimento.

Tratamiento farmacológico: los animales fueron asignados de forma aleatoria a cada uno de los cuatro grupos como sigue: grupo con laminectomía (sólo con procedimiento quirúrgico) tratados con vehículo (DMSO/10%, Twen 80/5% y solución salina/85%), por vía i.p., grupo LTME/Veh: animales con lesión más vehículo, grupo LTME/WIN 0.3 mg y grupo LTME/WIN 3 mg: animales lesionados y tratados con WIN 55,212-2 a 0.3 mg/kg (dosis baja) o con 3.0 mg/kg (dosis alta) respectivamente cada 24 horas iniciando el tratamiento tres horas después del daño (una sola dosis) para los animales a los que se les evaluó los niveles de LP y actividad de caspasas 8 y 3, mientras que para los animales a los que se les evaluó la función motora el tratamiento fue por tres días una dosis cada 24 horas, este esquema de tratamiento fue establecido de acuerdo con lo reportado por Page y colaboradores.¹⁰

Ensayo de lipoperoxidación: los animales fueron sacrificados 24 horas después del daño de acuerdo con lo reportado por Díaz-Ruiz y colegas¹¹ como pico máximo de LP después de la LTME. La cuantificación de la peroxidación de lípidos se realizó mediante la técnica descrita por Triggs y Willmore¹² para determinar los productos finales de la LP. Las ratas se sacrificaron por decapitación para obtener el tejido fresco del epicentro de la lesión, el cual fue homogeneizado en solución salina, se tomó una alícuota de 1 mL y se le incorporaron 4 mL de una mezcla de cloroformo metanol y se dejó reposar durante 30 min para permitir la separación de la fase clorofórmica; posteriormente, se hizo la lectura en un espectrofotómetro de luminiscencia Perkin-Elmer LS50B a 370 nm de excitación y 430 nm de emisión. Los resultados se expresaron en unidades de fluorescencia por gramo de tejido.

Ensayo de la actividad de caspasa-8 y caspasa-3 en el hipocampo: previo a realizar el ensayo de caspasas, determinamos las concentraciones de proteína de cada muestra utilizando el método de Lowry,¹³ como se describe: cada muestra se diluyó 1:50 (50 µL de homogeneizado + 950 µL de agua), 0.4 mL de la muestra diluida se pipeteó y se adicionaron 2 mL de la siguiente solución: 49 mL de Na₂CO₃ al 2% + 0.5 mL de CuSO₄ al 1%, 10 min después se adicionó el reactivo folin fenol 1:1 (0.2 mL por muestra) y 30 min después las muestras fueron leídas en espectrofotómetro de UV/visible Perkin-Elmer lambda 20, a 550

nm. Es importante mencionar que la concentración de proteínas necesaria para realizar la prueba de actividad de caspasas en el hipocampo debe ser de 250 μg por muestra. La actividad de caspasa-8 se evaluó utilizando un kit colorimétrico (APT 171 Merck Millipore) que reconoce la secuencia de aminoácidos IETD, este ensayo se basa en la detección del cromóforo p-nitroanilina (pNA) después de la escisión del sustrato marcado IETD-pNA el pNA es liberado. Asimismo, la actividad de la caspasa-3 se midió utilizando un kit de ensayo colorimétrico (APT165 Merck Millipore) que identifica la secuencia de aminoácidos DEVD. Este ensayo se basa en la detección del cromóforo pNA después de la escisión del sustrato marcado DEVD-pNA, el pNA es liberado. Todas las actividades se midieron a 405 nm, utilizando un espectrofotómetro de microplacas (BioTek Eon™).

Evaluación funcional: los animales fueron evaluados al día siguiente de la lesión para comprobar la ausencia de movimiento en los miembros posteriores, y subsecuentemente se realizó la evaluación motora una vez por semana durante un mes, utilizando la escala BBB (Basso, Beattie y Bresnahan) estandarizada por Basso y su equipo.¹⁴ Esta escala consta de 22 grados de recuperación en la que se describe con detalle cada uno de los movimientos de las articulaciones de los miembros posteriores (cadera, rodilla y tobillo), así como la coordinación entre las extremidades anteriores y las posteriores durante la marcha, cabe mencionar que previo a la evaluación los animales fueron habituados a la superficie en la cual fueron colocados para su evaluación, cada animal fue evaluado en sesiones de cinco minutos (como máximo) para evitar la fatiga y confundir el desempeño motor. La evaluación fue realizada por tres observadores que desconocían la asignación de los tratamientos (evaluación en ciego).

Análisis estadístico: en todos los casos se realizó un análisis exploratorio de los datos para determinar si los valores tenían una distribución normal aplicando la prueba de Kolmogorov-Smirnov y homogeneidad de varianzas aplicando la prueba de Levene. Una vez determinado esto, se utilizaron pruebas estadísticas paramétricas ANOVA de una vía seguida de la prueba *post hoc* de Tukey para analizar los valores del ensayo de LP y actividad de caspasas-8 y 3 mientras que, la prueba de ANOVA de medidas repetidas seguida de la prueba de Dunnett fue aplicada para analizar los resultados de la evaluación funcional. En todos los casos se tomó como diferencia significativa una $p < 0.05$. Paquete estadístico SPSS 21.0.

RESULTADOS

El WIN 55,212-2 disminuye la LP después de la lesión de la médula espinal: los resultados de la cuantificación de la LP evaluada a 24 horas después del daño se muestran en la **Figura 1**, los valores están expresados en unidades internacionales de fluorescencia por gramo de tejido y representan el valor promedio \pm error estándar de seis a ocho animales por grupo. El valor promedio de LP en el grupo con laminectomía fue de 656.15 ± 53.28 , mientras que en el grupo LTME y vehículo fue de $1,017.77 \pm 49.83$, asimismo en los animales lesionados y tratados con WIN 55,212-2 a dosis baja (LTME/WIN 0.03 mg) fue de 822.49 ± 103.79 desmotándose una reducción de la LP por efecto del WIN 55,212-2 administrado a dosis baja aunque éste no fue estadísticamente significativo, finalmente los valores promedio en los animales lesionados y tratados con WIN 55,212-2 a

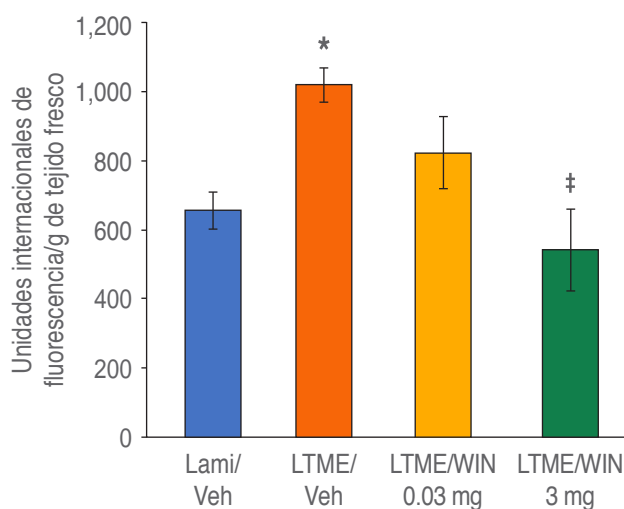


Figura 1: Efecto del tratamiento con WIN 55,212-2 sobre la cantidad de productos finales de la lipoperoxidación evaluados 24 horas después del daño, los valores están expresados como unidades internacionales de fluorescencia por gramo de tejido y son el valor promedio \pm error estándar. Laminectomía (sólo con procedimiento quirúrgico), LTME/Veh: animales con lesión traumática de la médula espinal y vehículo (grupo control), LTME/WIN 0.3 mg: animales con lesión y tratados con WIN 55,212-2 a una dosis de 0.3 mg/kg en dosis única (dosis baja) iniciando el tratamiento tres horas después de la lesión, LTME/WIN 3 mg: animales con lesión y tratados con WIN a una dosis de 3 mg/kg en dosis única (dosis alta). ANOVA de una vía seguida de la prueba de Tukey ($p < 0.05$). LTME = lesión traumática de médula espinal.

* Diferente del grupo con laminectomía. ‡ Diferente vs grupo LTME/Veh.

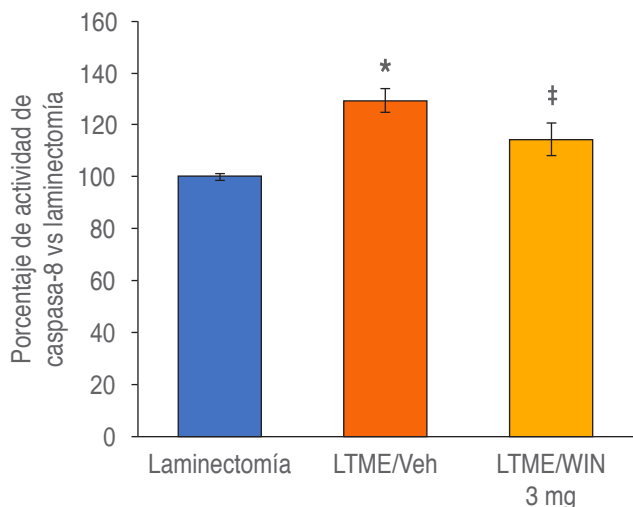


Figura 2: Efecto del tratamiento con WIN 55,212-2 sobre la actividad de caspasa-8 evaluada 24 horas después del daño. Los valores están expresados en porcentaje de actividad de caspasa-8 con respecto al grupo control y corresponden al valor promedio \pm error estándar. Laminectomía: sólo con el procedimiento quirúrgico, LTME/Veh: animales con lesión traumática de la médula espinal y vehículo (grupo control), LTME/WIN: animales con lesión y tratados con WIN 55,212-2 (3 mg/kg en dosis única) iniciando el tratamiento tres horas después de la lesión. ANOVA de una vía seguida de la prueba de Tukey ($p < 0.05$). LTME = lesión traumática de médula espinal.

* Diferente del grupo con laminectomía. † Diferente vs grupo LTME/Veh.

dosis alta fue de 542.02 ± 117.04 , observándose que la reducción en la LP fue estadísticamente significativa al ser comparados con el grupo con lesión y tratados sólo con vehículo ANOVA seguida de la prueba de Tukey.

El WIN 55,212-2 disminuye la actividad de la caspasa-8 después de la lesión de la médula espinal: la activación de la vía extrínseca de la apoptosis se evaluó a través de la actividad de la caspasa-8. Los resultados obtenidos de la actividad de la caspasa-8 se muestran en la **Figura 2**. Los valores están expresados en porcentaje de actividad de caspasa-8 con respecto al grupo con laminectomía y son el valor promedio \pm SEM de cuatro a seis animales por grupo. Como se puede apreciar, hay un aumento significativo en la actividad de caspasa-8 por efecto de la lesión (129.26 ± 4.39), que corresponde a 29.26%, al ser comparado con el grupo con laminectomía (sólo con procedimiento quirúrgico) (100 ± 1.26) con respecto al grupo con lesión y tratado con WIN 55,212-2 el valor promedio de actividad fue de 114.51 ± 5.96 , lo que corresponde a una disminución de la actividad de -13%, al ser

comparada con el grupo lesionado no tratado, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

El WIN 55,212-2 no disminuye la actividad de la caspasa-3 después de la lesión de la médula espinal: los resultados obtenidos de la actividad de la caspasa-3 se muestran en la **Figura 3** y están expresados como porcentaje con respecto al grupo con laminectomía, como podemos observar existe un incremento de la actividad de caspasa-3 por efecto de la lesión de 40% (139.99 ± 7.43), al ser comparada con la del grupo con laminectomía, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Mientras que los valores de actividad del grupo con lesión y tratado con WIN 55,212-2 fueron de 153.64 ± 7.62 mostrando que el tratamiento no fue capaz de reducir la actividad de dicha caspasa al ser comparado con los valores del grupo con lesión y sin tratamiento.

El WIN 55,212-2 administrado a dosis altas favorece una mejor recuperación funcional después de la lesión de la médula espinal: los resultados del efecto de la administración de WIN 55,212-2 a dos diferentes dosis sobre la función motora evaluada durante

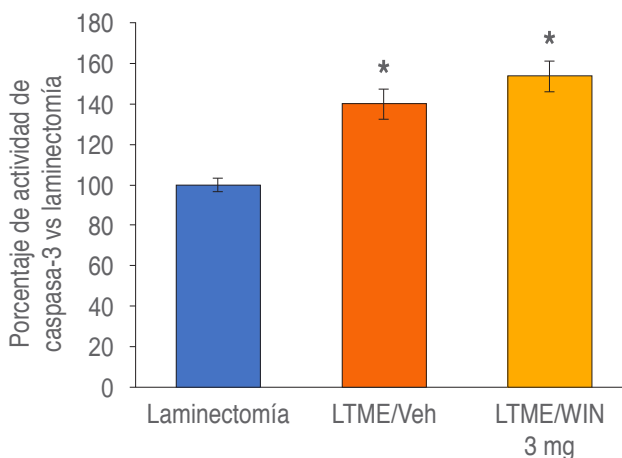


Figura 3: Efecto del tratamiento con WIN 55,212-2 sobre la actividad de caspasa-3 evaluada 24 horas después del daño. Los valores están expresados en porcentaje de actividad de caspasa-3 con respecto al grupo con laminectomía y corresponden al valor promedio \pm error estándar. Laminectomía: sólo con el procedimiento quirúrgico, LTME/Veh: animales con lesión traumática de la médula espinal y vehículo (grupo control), LTME/WIN: animales con lesión y tratados con WIN 55,212-2 (3 mg/kg en dosis única) iniciando el tratamiento tres horas después de la lesión. ANOVA de una vía seguida de la prueba Tukey.

LTME = lesión traumática de médula espinal.

* $p < 0.05$.

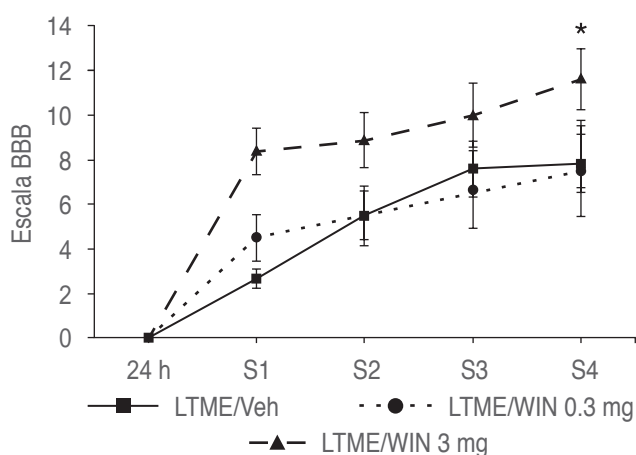


Figura 4: Efecto de WIN 55,212-2 sobre la recuperación motora evaluada durante cuatro semanas (S) en ratas con LTME. LTME/Veh: animales con lesión traumática de la médula espinal y vehículo (grupo control), LTME/WIN 0.3 mg: animales con lesión y tratados con WIN 55,212-2 a una dosis de 0.3 mg/kg en dosis única (dosis baja) iniciando el tratamiento tres horas después de la lesión, LTME/WIN 3 mg: animales con lesión y tratados con WIN 55,212-2 a una dosis de 3 mg/kg en dosis única (dosis alta). Los valores están expresados como el promedio \pm error estándar de seis animales por grupo. Los resultados fueron analizados con una ANOVA de medidas repetidas seguida de la prueba de Dunnett. BBB = Basso, Beattie y Bresnahan. LTME = lesión traumática de médula espinal.

* $p < 0.05$ vs grupo LTME/Veh.

cuatro semanas se muestran en la **Figura 4**. Como podemos observar existe un menor desempeño funcional en los animales con LTME que sólo reciben el vehículo (LTME/vehículo), así como en el grupo que sólo recibe tratamiento con WIN 55,212-2 a dosis baja (0.3 mg/kg) desde la primera semana de evaluación, observándose un valor promedio de 2.67 ± 0.40 y 4.5 ± 1.04 , respectivamente, mientras que en el grupo con LTME y tratado con las dosis altas de WIN 55,212-2 (3.0 mg/kg) el valor promedio en la primera semana fue de 8.37 ± 1.03 (**Figura 4**). Finalmente, los resultados de la recuperación funcional evaluada cuatro semanas después del daño mostraron mejor recuperación funcional sólo en el grupo tratado con WIN 55,212-2 a dosis alta (3 mg) al ser comparado con el grupo control tratado sólo con vehículo (11.63 ± 1.34 y 7.8 ± 1.29 , respectivamente), esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$), lo que demuestra que el tratamiento con WIN 55,212-2 tiene un efecto dosis respuesta ANOVA de medidas repetidas seguida de la prueba de Dunnett.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo demostraron que la LTME produce daño oxidativo, ya que los niveles de LP se incrementaron de forma significativa al ser comparados con el grupo control (sólo con laminectomía), este efecto concuerda con lo reportado previamente por nuestro grupo en un modelo de lesión por contusión en rata.¹¹

Asimismo, se observó que el tratamiento con WIN 55,212-2 a dosis alta (3 mg/kg) administrado tres horas después del daño tiene efecto antioxidante al disminuir los niveles de LP. Este hallazgo es interesante, ya que es el primer estudio que demuestra este efecto después de una LTME.

El mecanismo por el cual el WIN 55,212-2 ejerce dicho efecto puede ser por su capacidad para inhibir la excitotoxicidad, esto basado en los hallazgos de Rangel-López y colaboradores,¹⁵ quienes demostraron que el WIN 55,212-2 reduce el daño oxidativo en un modelo de excitotoxicidad inducido por ácido quinolínic (un agonista de los receptores N-metil-D-aspartato [NMDA]). Los resultados de este estudio mostraron disminuir los niveles de LP y de EROS en cultivo de células del cuerpo estriado de rata.

Con base en esta información, es probable que el efecto antiexcitotóxico del WIN 55,212-2 sea el mecanismo responsable de la disminución del daño oxidativo después de la lesión, ya que la excitotoxicidad es un mecanismo de daño secundario que se observa durante la etapa aguda después de una LTME.¹⁶

Por otra parte, pudimos demostrar que la LTME incrementa la actividad de la caspasa-8 y que el tratamiento con WIN 55,212-2 disminuye dicha actividad. Se sabe que la caspasa-8 se activa por efecto del TNF, sintetizado durante la RI, activándose la vía extrínseca de la apoptosis. En un estudio previo de nuestro grupo¹⁷ demostramos que la LTME incrementa la actividad de la caspasa-8, lo que concuerda con los resultados de este estudio. Asimismo, observamos disminución de la actividad de la caspasa-8 por efecto del WIN 55,212-2, aunque se desconoce cuál puede ser el mecanismo, se ha descrito que el WIN 55,212-2 tiene efecto antiinflamatorio, así lo reporta Fernández-López y colegas¹⁸ en un modelo de infarto cerebrovascular focal neonatal en rata, los resultados mostraron que el tratamiento con WIN 55,212-2 reduce el daño debido a su efecto antiinflamatorio sobre la microglía, de igual forma Huizenga y Forcelli¹⁹ reportaron que el WIN 55,212-2 ejerce efecto neuroprotector, disminuyendo la muerte celular inducida por dimetilsulfóxido (DMSO)

en ratas en desarrollo. Finalmente, en este estudio observamos una mayor recuperación funcional en los animales tratados con WIN 55,212-2 administrado en dosis altas al ser comparados con el grupo no tratado. Es probable que el efecto antioxidante y antiapoptótico observado en este estudio sean mecanismos claves neuroprotectores que inciden en una mejoría funcional, este efecto sobre la recuperación funcional es acorde con lo reportado por Su y su equipo⁹ después de una lesión, en este estudio demostraron que WIN 55,212-2 mejoró la función motora de los animales dependiente de la activación del receptor CB2, ya que al bloquear este receptor por el AM630 (un antagonista de CB2) no se observa recuperación funcional, mientras que cuando se bloquea el receptor CB1 por AM251 (un antagonista de CB1) se presenta mejoría motora, es importante destacar que, en este estudio la administración del WIN 55,212-2 (1 mg/kg) inició inmediatamente después del daño con un esquema de dosis repetidas a ocho y 24 horas, esto le confiere limitaciones en el uso durante la práctica médica por la imposibilidad de iniciar el tratamiento de forma inmediata después de la lesión. En nuestro estudio, el esquema de tratamiento inició tres horas después del daño con dosis de 3 mg/kg y se observó que a pesar de no ser administrado de manera inmediata el tratamiento tiene un beneficio terapéutico al incrementar el desempeño funcional motor en los animales, con base en estos hallazgos el WIN 55,212-2 pudiera ser considerado como una terapia traslacional para la LTME.

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos de este proyecto podemos concluir que el WIN 55,212-2 administrado en dosis de 3 mg/kg iniciando el tratamiento tres horas después de una LTME disminuye los niveles de LP, la actividad de caspasa-8 e incrementa el desempeño funcional motor de los animales. Tomando en cuenta que este efecto se obtiene aun cuando el tratamiento inicia tres horas después del daño, el WIN 55,212-2 puede ser tomado en consideración en la práctica clínica después de una LTME; sin embargo, se requiere de más estudios para demostrar su seguridad y beneficio terapéutico.

Referencias

1. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms. *Front Neurol*. 2019; 10: 282.
2. Bennett J, Das JM, Emmady PD. Spinal cord injuries. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
3. More SV, Choi DK. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Mol Neurodegener*. 2015; 10: 17.
4. Di Maio R, Colangeli R, Di Giovanni G. WIN 55,212-2 reverted pilocarpine-induced status epilepticus early Changes of the Interaction among 5-HT_{2C}/NMDA/CB1 receptors in the rat hippocampus. *ACS Chem Neurosci*. 2019; 10 (7): 3296-3306.
5. Sun J, Fang YQ, Ren H, Chen T, Guo JJ, Yan J, et al. WIN55,212-2 protects oligodendrocyte precursor cells in stroke penumbra following permanent focal cerebral ischemia in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2013; 34 (1): 119-128.
6. Su B, Dong H, Ma R, Zhang X, Ding Q, Xiong L. Cannabinoid 1 receptor mediation of spinal cord ischemic tolerance induced by limb remote ischemia preconditioning in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 138 (6): 1409-1416.
7. Zhang M, Martin BR, Adler MW, Razdan RK, Jallo JI, Tuma RF. Cannabinoid CB (2) receptor activation decreases cerebral infarction in a mouse focal ischemia/reperfusion model. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007; 27 (7): 1387-1396.
8. Elmazoglu Z, Rangel-López E, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, Túnez I, Aschner M, et al. Cannabinoid-profiled agents improve cell survival via reduction of oxidative stress and inflammation, and Nrf2 activation in a toxic model combining hyperglycemia+Aβ₁₋₄₂ peptide in rat hippocampal neurons. *Neurochem Int*. 2020; 140: 104817.
9. Su BX, Chen X, Huo J, Guo SY, Ma R, Liu YW. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 ameliorates traumatic spinal cord injury via inhibition of GAPDH/Siah1 in a CB2-receptor dependent manner. *Brain Res*. 2017; 1671: 85-92.
10. Page ME, Oropeza VC, Sparks SE, Qian Y, Menko AS, Van Bockstaele EJ. Repeated cannabinoid administration increases indices of noradrenergic activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007; 86 (1): 162-168.
11. Diaz-Ruiz A, Rios C, Duarte I, Correa D, Guizar-Sahagun G, Grijalva I et al. Cyclosporin-A inhibits lipid peroxidation after spinal cord injury in rats. *Neurosci Lett*. 1999; 266 (1): 61-64.
12. Triggs WJ, Willmore LJ. *In vivo* lipid peroxidation in rat brain following intracortical Fe²⁺ injection. *J Neurochem*. 1984; 42: 976-980.
13. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951; 193: 265-275.
14. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection. *Exp Neurol*. 1996; 139 (2): 244-256.

15. Rangel-López E, Colín-González AL, Paz-Loyola AL, Pinzón E, Torres I, Serratos IN, et al. Cannabinoid receptor agonists reduce the short-term mitochondrial dysfunction and oxidative stress linked to excitotoxicity in the rat brain. *Neuroscience*. 2015; 285: 97-106.
16. Goldshmit Y, Banyas E, Bens N, Yakovchuk A, Ruban A. Blood glutamate scavengers and exercises as an effective neuroprotective treatment in mice with spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2020; 3: 1-13.
17. Ríos C, Orozco-Suarez S, Salgado-Ceballos H, Mendez-Armenta M, Nava-Ruiz C, Santander I, et al. Anti-apoptotic effects of dapsone after spinal cord injury in rats. *Neurochem Res*. 2015; 40 (6): 1243-1251.
18. Fernández-López D, Faustino J, Derugin N, Wendland M, Lizasoain I, Moro MA, et al. Reduced infarct size and accumulation of microglia in rats treated with WIN 55,212-2 after neonatal stroke. *Neuroscience*. 2012; 207: 307-315.
19. Huizenga MN, Forcelli PA. Neuroprotective action of the CB1/2 receptor agonist, WIN 55,212-2, against DMSO but not phenobarbital-induced neurotoxicity in immature rats. *Neurotox Res*. 2019; 35 (1): 173-182.

Methodology for muscle identification in gesture recognition using machine learning methods

Metodología para la identificación de músculos en el reconocimiento de gestos mediante métodos de aprendizaje automático

Arturo González-Mendoza,* Ivett Quiñones-Urióstegui,*
 Alberto Isaac Pérez-Sanpablo,* Ricardo López-Gutiérrez,‡
 Aldo Alessi-Montero,* Rubén Fuentes-Álvarez,§
 Joel Hernández-Hernández,¶ Sergio Salazar-Cruz,¶ Rogelio Lozano||

Keywords:

electromyography, human-machine interface, machine learning, principal component analysis, support vector machine, K nearest neighbors.

Palabras clave:

electromiografía, interfaz hombre-máquina, aprendizaje automático, análisis de componentes principales, máquina de vectores soporte, K vecinos más próximos.

Abstract

Human-Machine-Interfaces (HMIs) can use surface electromyography (sEMG) signals to control equipment that assists disabled people in their activities of daily living (ADLs). The use of sEMG signals in HMIs is currently the subject of extensive research. However, some drawbacks of previous research are that weight loads that directly impact sEMG signals, movement velocities, electrode positioning, and a criterion for selecting sEMG features are not considered for the best performance in HMI. Therefore, the article's main contribution is the presentation of a methodology that allows identifying the muscles and features that have the most significant contribution in sEMG-based gesture recognition, considering electrode positioning and avoiding compensatory movements. The article highlights how load weights affect sEMG signals and how principal component analysis determines the best sEMG features for gesture classification. We compared seventeen machine learning classifier models for classifying four upper limb movements based on decision trees, support vector machines, k-Nearest Neighbors, and ensembled methods classifier models. The results show that the signal square integral and Mean Frequency features of sEMG make it possible for classifiers to get an accuracy of above 90%.

Resumen

Las interfaces hombre-máquina (HMI) pueden utilizar señales de electromiografía de superficie (sEMG) para controlar equipos que ayudan a personas con discapacidad en sus actividades de la vida diaria. El uso de señales sEMG en HMI es actualmente objeto de numerosas investigaciones, sin embargo, uno de los inconvenientes de dichas investigaciones es que no se tienen en cuenta que las cargas de peso afectan directamente a las señales sEMG, ni las velocidades de movimiento, ni el posicionamiento de los electrodos y ni un criterio para seleccionar las características sEMG, con el objeto de obtener la clasificación de los movimientos, y con ello el mejor rendimiento en una HMI. Por ello, la principal contribución del artículo es la presentación de una metodología que permita identificar los músculos y las características que tienen mayor contribución en el reconocimiento de gestos basado en sEMG, considerando el posicionamiento de los electrodos y evitando movimientos compensatorios. Algunas contribuciones adicionales de este artículo destacan cómo las cargas

* Motion Analysis Lab, National Institute of Rehabilitation «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», Mexico City, Mexico.

‡ CONACYT-CINVESTAV, Mexico City, Mexico.

§ Tecnológico de Monterrey, School of Engineering and Sciences, Mexico City, Mexico.

¶ LAFMIA UMI, Center for Research and Advanced Studies of National Polytechnic Institute, Mexico City, Mexico.

|| UTC-CNRS UMR, Sorbonne Universités, Compiègne, France.



How to cite: González-Mendoza A, Quiñones-Urióstegui I, Pérez-Sanpablo AI, López-Gutiérrez R, Alessi-Montero A, Fuentes-Álvarez R et al. Methodology for muscle identification in gesture recognition using machine learning methods. Invest Discapacidad. 2024; 10 (1): 29-41. <https://dx.doi.org/10.35366/113828>



Correspondence:**Ivett Quiñones-Urióstegui****E-mail:** iquionesu@gmail.com

Received: July 14, 2023

Accepted: November 6, 2023

afectan a las señales sEMG y cómo se utiliza el análisis de componentes principales para determinar las mejores características sEMG para la clasificación de gestos. Se compararon 17 modelos de clasificación de aprendizaje automático para clasificar cuatro movimientos de las extremidades superiores basados en árboles de decisión, máquinas de vectores de apoyo, k-Nearest Neighbors y modelos de clasificación de métodos ensamblados. Los resultados muestran que la integral cuadrática de la señal y las características de frecuencia media de sEMG permiten a los clasificadores obtener una precisión superior al 90%.

INTRODUCTION

Surface electromyography (sEMG) has been used as input for human machine interfaces (HMIs) to recognize the user's body movements and translate them into machine commands. Some applications of sEMG-based HMI in upper limb rehabilitation include bionic hands,^{1,2} rehabilitation devices,³ and assistive devices.⁴ For an sEMG signal to be used on an HMI, a classification process, better known as pattern recognition, must be done. The pattern recognition process has three fundamental stages: signal pre-processing, feature extraction, and classifier model training.⁵ Signal pre-processing includes hardware and software denoising, full-wave rectification, and smoothing to get the sEMG signal envelope.⁶ Feature extraction plays an essential role in classification accuracy and feasibility. Several time-domain, frequency-domain, and time-frequency-domain features have been used to analyze sEMG signals.⁷ Due to the vast number of available features, methods such as principal component analysis (PCA) have been used to reduce feature space dimensionality.^{8,9} On occasions, computationally simpler classification methods are preferred over more accurate but more complex ones due to their low processing time, making them more feasible to be applied in real-time.^{10,11} For instance, time-domain features are the most straightforward feature extraction technique since no transformation is required and are preferred over frequency-domain and time-frequency-domain features.^{12,13} In the classifier model training stage of the sEMG signals pattern recognition process, we can find several classifier models in the literature, such as Gaussian mixture models,¹⁴ support vector machines (SVM),¹⁵ k-Nearest Neighbours (KNN),¹¹ decision trees (DTs),¹⁶ or ensemble methods.¹⁷

Most previous works on pattern recognition systems using sEMG signals focus on motion classification. For example, McDonald et al.¹⁸ classified the direction of eight single degrees of freedom (DoF) and multi-DoF movements of the elbow and wrist using nine time-domain features recorded from eight forearm muscles. McDonald et al.¹⁸ concluded that using linear

discriminant analysis (LDA), only the RMS and MAV are enough for detecting movement direction with 100% accuracy in nine able-bodied subjects.

Sun et al.¹⁹ compared four machine learning classifier models (K-Nearest Neighbor (KNN), anfis neural network (ANN), ensembled methods, random forest, and support vector machine (SVM)) to identify four wrist movements, using only four sEMG signals from four wrist muscles. Sun et al. demonstrated that muscle selection impacts classifier model accuracy since they found that extensor carpi radialis (ECR) and flexor carpi ulnaris (FCU) muscles can obtain the best classification results (over 95%) on random forest classification models.

Said et al.⁸ found that the best classifier model for identifying four hand gestures (hand close, hand open, wave-in, and wave-out) using eight sEMG signals from the forearm using the MAV and standard deviation (SD) features is an SVM model with an 89.93% accuracy.

Few works on pattern recognition systems using sEMG consider motion and sEMG signals generated by different load weights. For example, in the paper by Azis S,²⁰ the pattern recognition of elbow flexion/extension using the sEMG signal of the Biceps Brachii with load classification of three loads, 1, 3 and 7 kg, is presented. Azis S.²⁰ determined that the best classification model is a cubic SVM with a 99% accuracy.

Current trends in sEMG-based gesture recognition focus on deep learning (DL) techniques,²¹ and their final prediction results are affected by the quality and quantity of sEMG signals. Even though DL techniques have proven to be an effective method to solve sEMG-based gesture recognition problems, they need many electrodes and, therefore, additional hardware and computing power to process signals, which might be inconvenient for developing some prosthetic or rehabilitation devices.

It is important to note that assistive devices such as robotic prostheses, among others, should be designed to be used in activities of daily living since daily living activities involve performing movements under external loads' influence, causing adjustments to be made in motor control.²² Motor control adjustments are reflected by altering spatiotemporal features of sEMG signals. As mentioned above, body movement classification

models based on sEMG signals have been evaluated with good results. However, most reviewed studies do not consider how to properly place sEMG electrodes, avoid compensatory movements when performing motion movements that might affect sEMG-based gesture recognition, apply load weights on multiple forearm movements, or consider movement velocities.

Therefore, the article's main contribution is the presentation of a methodology that identifies the muscles and features that have the most significant contribution to the gesture recognition of sEMG signals generated by different load weights and movement velocities. The proposed methodology also considers the positioning of the electrodes and tries to avoid compensatory movements. In addition, this article aims to improve the design and development of future HMI that are adapted to the needs of each individual.

MATERIAL AND METHODS

This methodology describes collecting and processing sEMG signals generated by various external load conditions to identify single-DoF upper limb movements. The methodology section contains three subsections: 1)

The experimental configuration subsection describes the acquisition protocol and mechanical configuration used for collecting the sEMG signals. 2) The signal preprocessing subsection describes how the sEMG signal was cleaned of noise. 3) The gesture recognition subsection describes how the sEMG signal's features were computed. In addition, the subsection on gesture recognition describes how machine learning classifier models were applied and how reduction feature tests were carried out.

Experimental configuration

We proposed three measurement configurations to acquire sEMG signals generated by single-DoF upper limb movements under varying external loads (*Figure 1*). The measurement configurations are based on Von Werder's article.²² In all measurement setups, a pulley machine (Lojer, Finland) is used to apply a constant external load to the understudy joint throughout its entire range of motion. The pulley machine has attached a 4-centimeter-diameter deflection pulley, which allows it to connect to the same axis an elbow flexion/extension, a wrist flexion/extension, or a wrist medial/lateral deviation joint pulley.



Figure 1: Single-degrees of freedom upper limb movements proposed measurement setups. **A)** Pulley machine. **B)** Pulley machine deflection pulley. **C)** Elbow flexion/extension deflection pulley. **D)** Arm fixation table for wrist flexion/extension measurement setup. **E)** Wrist flexion/extension deflection pulley. **F)** Wrist medial/lateral deflection pulley. **G)** Arm fixation wrist medial/lateral deviation table. The numbers indicate the movements made. Where 1,2 is the flexion/extension of the elbow. 3,4 is flexion/extension of the wrist. 5,6 is medial/lateral deviation of the wrist.

In the measurement configurations for elbow flexion/extension and wrist flexion/extension, the participant was seated on a chair parallel to the pulley machine in an upright position. The participant's joint was parallel to the deflection pulley. In the setup for measuring wrist medial/lateral deviation, the participant was seated in front of the pulley machine. The participant was then instructed to align the wrist joint with the medial/lateral deflection pulley (Figure 1).

The participant was instructed to rest their arm on a table in the setups for measuring wrist flexion/extension and medial/lateral deviation. The arm was then secured to the table with Velcro straps to prevent compensatory body movements. The misalignment of the joints between the pulley machine and the participant was prevented by adjusting the deflection pulley machine to the participant's height.

The sEMG signals were collected at a sampling rate of 1000 Hz, using 2 cm diameter bipolar Ag-AgCl electrodes with the commercial sEMG system Datalog (Biometrics, Newport, UK). Since, in this paper, elbow flexion/extension, wrist flexion/extension, and wrist medial/lateral deviation movements were under study, we evaluated the muscles of brachioradialis (BQR), biceps brachii long head (BBLH), triceps brachii long head (TBLH), triceps brachii lateral head (TBLAH), flexor carpi radialis (FCR), FCU, ECR, extensor carpi ulnaris (ECU), due to their relevance for the designated movements by their myotome map. The placement of the BBLH and TBLH electrodes followed the SENIAM guidelines.²³ While the TBLAH, FCR, FCU, ECR, ECU, and BQR electrodes were placed following the Perotto book's instructions.²⁴

A twelve-camera «Flex13» Optitrack System (Natural Point, Corvallis, Oregon, USA) was used to acquire the kinematics of the elbow and wrist joints. The kinematics of the elbow and wrist movements were sampled at 100 Hz. The Optitrack system's reflective markers were positioned per the Baseline Upper Body «25» biomechanical marker set.²⁵

The testing procedure was done by a 30-year-old participant who was considered healthy and gave informed consent for testing. The participant performed elbow flexion/extension, wrist flexion/extension, and wrist medial/lateral deviation at the following cadences for each movement: 3 cycles in 2 seconds, 4 cycles in 1 second, 5 cycles in 0.5 seconds, and 6 cycles in 0.5 seconds (where a cycle corresponds when the participant completes a flexion/extension or medial/lateral deviation movement of a corresponding evaluated joint). The participant was

instructed to rest for sixty seconds between each cycle set to prevent fatigue. This procedure was done with the following movements and external loads: elbow flexion/extension at 0.5, 2.5, 5 kg, wrist flexion/extension at 0.5, 2.5 kg, and wrist medial/lateral deviation at 0 and 0.5 kg. Loads were chosen based on the participant's capabilities to perform full maneuvers without fatigue.²² The angular velocities of the movement cycles range from 20 to 280°/s. These speeds were determined by comparing a slow movement performed by a participant with a movement disorder to that of a healthy subject.

Signal pre-processing

The joint angles were calculated by inverse kinematic analysis of the Optitrack-obtained marker-set trajectories using the OpenSim software²⁶ and a previously described biomechanical model.²⁷ The joint angle signals were resampled from 100 Hz to a 1 kHz frequency, and a second-order Butterworth low-pass filter with a $f_{-3db} = 5$ Hz cutoff frequency was then used for smoothing the signal.

The sEMG signals were filtered with a fourth order bandpass digital Butterworth filter with a $f_{-3db} = 40 - 450$ Hz cutoff frequencies. All the sEMG signals were subsequently full wave rectified and normalized to a maximum value of one. To obtain the envelope of the signals, all the sEMG signals were low-pass filtered with a second-order Butterworth filter with a $f_{-3db} = 10$ Hz cutoff frequency.

By computing the correlation between the resampled joint's angle signal and the sEMG from the BBLH processed signal, synchronization was achieved. The minimum and maximum joint angle signal values were selected to segment and label the data. The used data labels were elbow flexion 0.5 kg, elbow extension 0.5 kg, elbow flexion 2.5 kg, elbow extension 2.5 kg, elbow flexion 5.0 kg, elbow extension 5.0 kg, wrist flexion 0.5 kg, wrist extension 0.5 kg, wrist flexion 2.5 kg, wrist extension 2.5 kg, wrist flexion 5.0 kg, wrist extension 5.0 kg, wrist medial deviation 0.0 kg, wrist lateral deviation 0.0 kg depicts the entirety of signal preprocessing (Figure 2).

Gesture recognition

Once the data had been segmented and labeled, mobile windows of 256 ms were applied, and features from the time domain and frequency domain were calculated over the sEMG signals. The features were selected for their

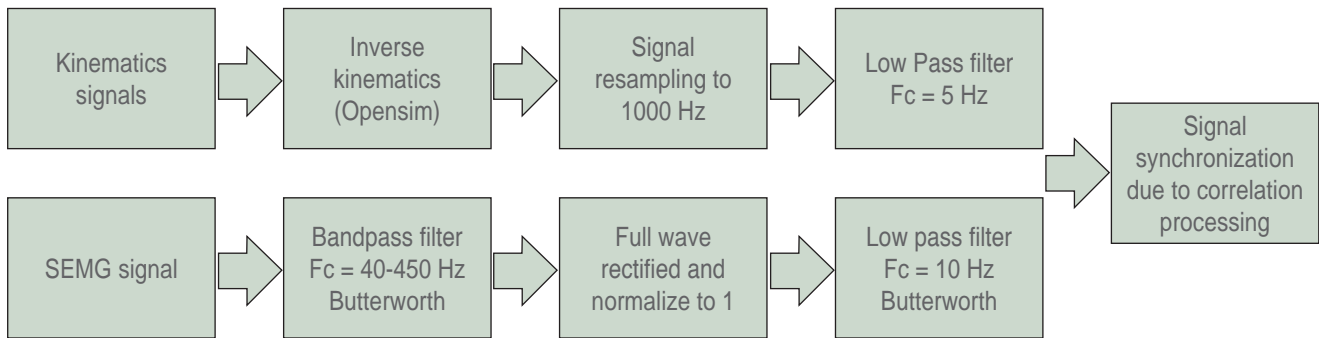


Figure 2: Signal pre-processing of kinematics and surface electromyography signals.

frequent use in gesture recognition articles.^{5,18,19,28} The selected features were the Integrated sEMG (IEMG) (equation 1),²⁸ the MAV (equation 2),^{5,19,28,29} the simple square integral (SSI) (equation 3),²⁸ the variance (VAR) (equation 4),^{19,28} the RMS (equation 5),^{5,19,28,29} the WL (equation 6),^{5,19,28,29} the median frequency (MDF) (equation 7),^{19,28} the MNF (equation 8).^{19,28}

$$MNF = \frac{\sum_{j=1}^M f_j P_j}{\sum_{j=1}^M P_j} \quad (8)$$

Where X_n is the sEMG signal in a segment. N is the total length of the sEMG signal. P_j is the power spectrum at a frequency $bin j$. Finally, f_j is the spectrum frequency $bin i$ at frequency. n and j are $n - sample$ the and $j - bin$, respectively.

Seventeen machine learning classifier models were evaluated using DT, KNN, SVM, and ensembled classifier models with different Kernel functions. The total number of evaluated samples was 320,649 samples. Due to the large dataset size and to compare the models based on the model accuracy on the test dataset and select the best model, the 50% hold-out validation method was used. The feature extraction was done in MATLAB (MATLAB. (2022). version 9.12.0.1927505 (R2022a). Natick, Massachusetts, USA).³⁰ The classification models were trained with the classification learner toolbox from MATLAB. The classifiers were selected based on previous works explained in the introduction section. The measure used to compare the different classifier models was accuracy (Acc). Acc³¹ is defined in equation 9. Where TP stands for true positive, TN stands for true negative, FP stands for false positives, and FN stands for false negatives.

$$(Acc) = (\sum TP + \sum TN) / (\sum TP + \sum TN + \sum FP + \sum FN) \quad (9)$$

To better understand how the sEMG signal features of time and frequency contribute to motion classification and identify which features contribute the most to a better classification, we proposed five experimental tests that we will explain next.

	Equation
$IEMG = \sum_{n=1}^N X_n $	(1)
$MAV = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N X_n $	(2)
$SSI = \sum_{n=1}^N X_n ^2$	(3)
$VAR = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N X_n^2$	(4)
$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N X_n^2}$	(5)
$WL = \sum_{n=1}^{N-1} X_{n+1} - X_n $	(6)
$\sum_{j=1}^M MDF P_j = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^M P_j$	(7)

The frequency domain was ignored in the first test to understand the contribution of time domain features. This evaluation analyzed eight different muscle signals by calculating their time domain features. Forty-eight features were considered, and fourteen classes were considered.

The second experiment used frequency-domain features exclusively as the feature set. The analysis considered sixteen features and fourteen classes were considered.

On the third test, we considered both the time-domain and frequency-domain features. Sixty-four features in total were assessed. Also, in this test, fourteen different classes were considered.

Following a PCA for feature reduction, a fourth experiment was conducted. The IEMG feature of all sEMG signals was used to test the classifier models. Eight features and fourteen classes were considered in this test.

The fifth test is a baseline test. In this test, only the movements without loads are considered. Therefore, only six classes were classified. In this test, we only

checked for time-domain features. A complete overview of the proposed methodology is shown in *Figure 3*.

RESULTS

The classifiers evaluated an average of 22,904 samples for each obtained sEMG signal. *Table 1* displays the results from the five tests that compared the classification of elbow flexion/extension, wrist flexion/extension, and medial/lateral wrist deviation movements through sEMG signals produced by various external loads. We can see from test 1, where only time-based features were considered, that SVM, KNN, and ensemble-based classifier models produced the best classification accuracy, reaching 99.8% accuracy. No method could classify data more accurately than 79% in test two, which only considered frequency features. The time-frequency features were applied in test 3, but the results did not improve over those obtained in test 1. Only the IEMG feature was used for classification in test 4. This was done since the PCA analysis shown in *Figure 4* indicated that this feature

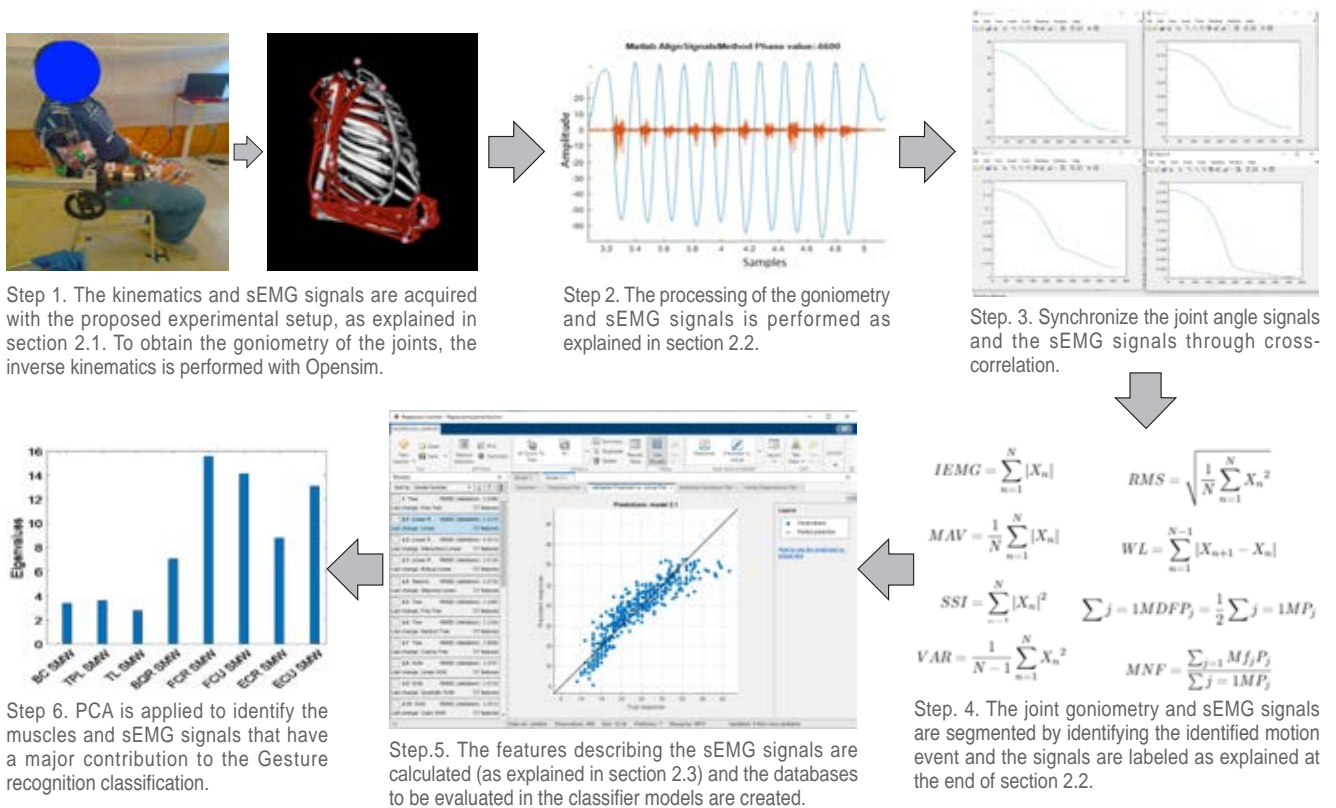


Figure 3: Overview of the proposed methodology for multiple upper limb surface electromyography-based gesture recognition.

Table 1: Classification test accuracy results. Test 1 only uses time-domain features. In test 2, only frequency domain features are added. In test 3, Time-frequency-domain features are added. In test 4, only the IEMG feature is used. Test 5, only time-domain features are used, and no loads are considered in classification.

Type of model	Kernel function	Test 1 Accuracy [%]	Test 2 Accuracy [%]	Test 3 Accuracy [%]	Test 4 Accuracy [%]	Test 5 Accuracy [%]
DT	Fine tree	73.8	54.4	86.4	64	88.5
DT	Medium tree	62.3	45.7	69.2	52	79.1
DT	Coarse tree	38.8	30.4	43	30.8	63.3
SVM	Linear SVM	84.2	26.7	88.5	67.3	85.8
SVM	Quadratic SVM	98.4	19.4	98.3	84.9	97.5
SVM	Fine Gaussian	99.8	50.7	99.7	99.5	99.3
SVM	Medium Gaussian	95.9	44	96.8	90.5	94.4
SVM	Coarse Gaussian	81.2	37	88	75.6	86.4
KNN	Fine KNN	99.8	71.3	99.8	99.8	99.8
KNN	Medium KNN	99.7	71.3	99.8	99.5	95.7
KNN	Coarse KNN	94.4	62.6	95.7	90.2	95.7
KNN	Cosine KNN	99.8	37.8	99.8	99.6	99.8
KNN	Weighted KNN	99.8	71.9	99.8	99.8	99.8
Ensemble	Boosted Trees	66.2	47.6	83.9	56.9	84.7
Ensemble	Bagged Trees	99.8	76.9	99.8	99.8	99.8
Ensemble	Subspace Discriminator	57.1	23.6	57.1	45.3	73
Ensemble	RUsBoosted Trees	63.9	44.3	83.6	57.1	78.7
Number of classes		14	14	14	14	6

DTs = Decision trees. SVM = support vector machines. KNN = k-Nearest Neighbours.

contributed the most to the classification models. Also, *Figure 4* shows that the muscles that contribute more than 40% according to the PCA analysis to identify the classification of the evaluated muscles are FCU, FCR, EQU, ECR, and BQR. The results of test 4 indicate a classification that is comparable to that of test 1. Only the movements were classified in test five, and the time features were applied. We observe

an improvement in the classification models, like DT-based models, in test five.

Some confusion matrices have been included to understand better how the outcomes in *Table 1* performed. For example, the confusion matrix in *Figure 5* illustrates how classification models with low classification rates (below 80%) produce a lot of false positives. The confusion maps from test 3 (*Figures 6*

True class	Elbow flexion 0.5 kg	50%	26%	4%	16%	2%	2%	< 1%				1%			< 1%	50%	50%	
	Elbow extension 0.5 kg	16%	48%	2%	21%	9%	3%			< 1%					< 1%	48%	52%	
	Elbow flexion 2.5 kg	16%	15%	19%	23%	10%	7%	1%		2%	1%		< 1%	1%	5%	19%	81%	
	Elbow extension 2.5 kg	9%	7%	4%	55%	5%	13%			1%	< 1%				1%	4%	55%	45%
	Elbow flexion 5 kg	2%	6%	3%	12%	71%	3%	1%		< 1%		2%					71%	29%
	Elbow extension 5 kg	7%	10%	< 1%	10%	8%	63%	1%		< 1%		1%				1%	63%	37%
	Wrist flexion 0.5 kg	< 1%		< 1%			2%	83%	15%	< 1%	< 1%						83%	17%
	Wrist extension 0.5 kg	1%	< 1%	< 1%		< 1%	1%	22%	74%	1%	1%						74%	26%
	Wrist flexion 2.5 kg	1%		< 1%	1%	1%	1%	< 1%	2%	70%	17%	7%	< 1%				70%	30%
	Wrist extension 2.5 kg	1%		< 1%		< 1%	< 1%	2%	3%	7%	80%	7%	1%				80%	20%
	Wrist flexion 5 kg			< 1%		< 1%			< 1%	3%	< 1%	86%	10%				86%	14%
	Wrist extension 5 kg			< 1%				1%	1%	< 1%	3%	31%	63%		< 1%		63%	37%
	Wrist Med. Dev. 0.0 kg	1%	3%		1%	3%	< 1%	< 1%						69%	22%		69%	31%
	Wrist Lat. De. 0.0 kg	2%	1%		2%	2%	1%	< 1%						8%	85%		85%	15%
			Elbow flexion 0.5 kg	Elbow extension 0.5 kg	Elbow flexion 2.5 kg	Elbow extension 2.5 kg	Elbow flexion 5 kg	Elbow extension 5 kg	Wrist flexion 0.5 kg	Wrist extension 0.5 kg	Wrist flexion 2.5 kg	Wrist extension 2.5 kg	Wrist flexion 5 kg	Wrist extension 5 kg	Wrist Med. Dev. 0.0 kg	Wrist Lat. De. 0.0 kg		
		Predicted class																

Figure 5: Decision trees classifier model using a fine kernel function. Confusion matrix of test 1. Accuracy of 73%.

and RUSBoosted Trees, scoring results less than 89%. Therefore, it is not recommended for upper limb motion classification using sEMG signals. Test 3 and PCA analysis shown in Figure 4 show that the FCR, FCU, ECR, ECU, and BQR sEMG signals have the best performance in signal classification. This might be because more movements related to the wrist are evaluated. Also, from PCA analysis, as shown in Figure 2, the best time domain feature that contributes the most to upper limb motion classification is IEMG from all the measured muscles. Comparing accuracy results from test 1, 48-time domain features of the sEMG signal were used to train the models against the accuracy results from test 4, where only 8 IEMG sEMG time domain features are used, can be seen in Table 1, that most classification learner models score higher accuracy. Still, in SVM with Fine Gaussian Kernel, KNN achieves up to a 99.8% accuracy, indicating that

feature reduction is possible. The IEMG feature has information on the sEMG signal related to movement velocity and weight load conditions.

From the obtained results, for mapping unknown individuals, a high set of muscles is preferable for scoring high accuracy results; however, a reduction of muscles is possible. This is important since making faster and more comfortable HMIs is possible. Also, the results show that it is possible to classify upper limb motions by sEMG signals generated by low loads. This is important since the development of HMI based on sEMG singles for people with low sEMG activity can be implemented. Although we have only evaluated one healthy participant, we consider that the results obtained are relevant since the age and gender of the participant involved are within 80% of the statistical range of upper limb amputations,³² and furthermore that the design of HMI for upper limb amputees is usually performed on an individualized basis. This

is because factors such as stump shape, length, or etiology influence obtaining sEMG signals. That is why one of the main contributions of the article is the methodology that allows identifying the muscles that have the greatest contribution in the classification of movements and the identification of the sEMG feature that allows its better classification.

Through testing of the participant-involved subject using the PCA, it has been identified that the time features have the greatest contribution to the classification of upper limb movements, indicating that it is possible to save processing time in HCI and thus improve its performance. Also, through the tests performed, it has been shown that having many sEMG signals for gesture classification is unnecessary, which can result in the reduction of signal processing time and hardware components, which are useful mainly in prosthetic devices. In the tests performed, we have demonstrated that it is possible to identify three

upper limb motor gestures using only the ECR, ECU, FCR, FCU, and BQR muscles.

In test 5, where the gestures were classified without considering the unloaded labels, we can observe that the accuracy values increased compared to the other tests. This could indicate that using loads to identify gestures increases the accuracy of the classifiers compared to not using loads because using loads could increase the muscle frequency and amplitude of the sEMG signal or the values of some features. We currently do not have a direct comparative test, however, we will study this hypothesis in the future.

CONCLUSION

The proposed paper presents a methodology that identifies the muscles and features that contribute most to sEMG-based gesture recognition,

True class	Elbow flexion 0.5 kg	95%	2%	2%	<1%		<1%										95%	5%
	Elbow extension 0.5 kg	4%	91%	<1%	3%	<1%	1%										91%	9%
	Elbow flexion 2.5 kg	7%	2%	89%	1%	1%	<1%										89%	11%
	Elbow extension 2.5 kg	1%	2%	2%	94%												94%	6%
	Elbow flexion 5 kg	1%	<1%	<1%	<1%	96%	2%										96%	4%
	Elbow extension 5 kg			<1%		2%	98%										98%	2%
	Wrist flexion 0.5 kg							96%	4%				<1%				96%	4%
	Wrist extension 0.5 kg								3%	97%							97%	3%
	Wrist flexion 2.5 kg									98%	2%	1%					98%	2%
	Wrist extension 2.5 kg								1%	3%	96%		1%				96%	4%
	Wrist flexion 5 kg									1%	1%	97%	1%				97%	3%
	Wrist extension 5 kg		<1%	<1%			1%	<1%		<1%	1%	1%	97%				97%	3%
	Wrist Med. Dev. 0.0 kg													92%	8%		92%	8%
	Wrist Lat. De. 0.0 kg													8%	92%		92%	8%
			Elbow flexion 0.5 kg	Elbow extension 0.5 kg	Elbow flexion 2.5 kg	Elbow extension 2.5 kg	Elbow flexion 5 kg	Elbow extension 5 kg	Wrist flexion 0.5 kg	Wrist extension 0.5 kg	Wrist flexion 2.5 kg	Wrist extension 2.5 kg	Wrist flexion 5 kg	Wrist extension 5 kg	Wrist Med. Dev. 0.0 kg	Wrist Lat. De. 0.0 kg		
		Predicted class																

Figure 6: Support vector machines classifier model with fine Gaussian kernel function. Confusion matrix of test 1. Accuracy of 99.8%.

True class	Elbow flexion 0.5 kg	81%	19%															81%	19%
	Elbow extension 0.5 kg	13%	87%															87%	13%
	Elbow flexion 2.5 kg			86%	14%													86%	14%
	Elbow extension 2.5 kg			13%	87%													87%	13%
	Elbow flexion 5 kg					95%	5%											95%	5%
	Elbow extension 5 kg					8%	92%											92%	8%
	Wrist flexion 0.5 kg							87%	13%									87%	13%
	Wrist extension 0.5 kg							14%	86%									86%	14%
	Wrist flexion 2.5 kg									92%	8%							92%	8%
	Wrist extension 2.5 kg									9%	91%							91%	9%
	Wrist flexion 5 kg											89%	11%					89%	11%
	Wrist extension 5 kg											11%	89%					89%	11%
	Wrist Med. Dev. 0.0 kg													80%	20%			80%	20%
	Wrist Lat. De. 0.0 kg													21%	79%			79%	21%
			Elbow flexion 0.5 kg	Elbow extension 0.5 kg	Elbow flexion 2.5 kg	Elbow extension 2.5 kg	Elbow flexion 5 kg	Elbow extension 5 kg	Wrist flexion 0.5 kg	Wrist extension 0.5 kg	Wrist flexion 2.5 kg	Wrist extension 2.5 kg	Wrist flexion 5 kg	Wrist extension 5 kg	Wrist Med. Dev. 0.0 kg	Wrist Lat. De. 0.0 kg			
		Predicted class																	

Figure 7: Support vector machines classifier model with coarse Gaussian kernel function. Confusion matrix of test 3. Accuracy of 81.3%.

considering electrode positioning and avoiding compensatory movements of upper limb movements of the elbow and the wrist. Previous research methodologies presented in the introduction commonly only focus on gesture movements, but this might affect the performance of HMI since a user might interact with Activities of Daily Living that modify load speeds of movements and that affect the sEMG signal generation. From the obtained results, we can conclude that it is possible to identify different body movements considering different load weights, which isn't done by Aziz S et al.²⁰ and Liu Y et al.³³ This may change how users interact with assistive technology since different activities require a different response. Also, according to our research, using KNN and SVM with the Fine KNN and Fine Gaussian kernel functions with the IEMG feature is the most accurate machine learning classifier that

has proved efficient and successful. These results can be used directly in the design of real-time EMG classifiers for rehabilitation and assistive devices.

References

1. Ivanov AV, Skripnik T. Human-machine interface with motion capture system for prosthetic control", 2019 IEEE Conference of Russian Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering (EIConRus), Saint Petersburg and Moscow, Russia, 2019, pp. 235-239, doi: 10.1109/EIConRus.2019.8657282.
2. Wu Y, Jiang D, Liu X, Bayford R, Demosthenous A. A Human-machine interface using electrical impedance tomography for hand prosthesis control. IEEE Trans Biomed Circuits Syst. 2018; 12 (6): 1322-1333. doi: 10.1109/TBCAS.2018.2878395.
3. Ai Q, Liu Q, Meng W, Xie SQ. Chapter 2-state-of-the-art. In: Ai Q, Liu Q, Meng W, Xie SQ, eds. Advanced

- rehabilitative technology. academic press; 2018, pp. 11-32. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814597-5.00002-3>.
4. Sinyukov DA, Troy KL, Bowers MP, Padir T. 13 - Wheelchairs and Other Mobility Assistance. In: Popovic MB, ed. *Biomechatronics*. Academic Press; 2019: 373-417. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812939-5.00013-6>.
 5. Zhang Z, Yang K, Qian J, Zhang L. Real-time surface EMG pattern recognition for hand gestures based on an artificial neural network. *Sensors (Basel)*. 2019; 19 (14): 3170. doi: [10.3390/s19143170](https://doi.org/10.3390/s19143170).
 6. Rose CG, Pezent E, Kann CK, Deshpande AD, O'Malley MK. Assessing wrist movement with robotic devices. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering*. 2018; 26 (8): 1585-1595. doi: [10.1109/TNSRE.2018.2853143](https://doi.org/10.1109/TNSRE.2018.2853143).
 7. Mahdavi FA, Ahmad SA. Surface electromyography feature extraction based on wavelet transform. *International Journal of Integrated Engineering*. 2013; 4 (3): 1-7.
 8. Said S, Boukaibet I, Sheikh M, Karar AS, Alkork S, Nait-ali A. Machine-Learning-Based Muscle Control of a 3D-Printed Bionic Arm. *Sensors*. 2020; 20 (11): 3144. doi: [10.3390/s20113144](https://doi.org/10.3390/s20113144).
 9. Shaw L, Bagha S. Online emg signal analysis for diagnosis of neuromuscular diseases by using PCA and PNN. *Int J Eng Sci*. 2012; 4 (10): 4453-4459.
 10. Alam MS, Arefin AS. Real-time classification of multi-channel forearm EMG to recognize hand movements using effective feature combination and LDA classifier. *Bangladesh Journal of Medical Physics*. 2018; 10 (1): 25-39. doi: [10.3329/bjmp.v10i1.39148](https://doi.org/10.3329/bjmp.v10i1.39148).
 11. She H, Zhu J, Tian Y, Wang Y, Yokoi H, Huang Q. SEMG feature extraction based on stockwell transform improves hand movement recognition accuracy. *Sensors (Basel)*. 2019; 19 (20): 4457. doi: [10.3390/s19204457](https://doi.org/10.3390/s19204457).
 12. Daud WMBW, Yahya AB, Horng CS, Sulaima MF, Sudirman R. Features extraction of electromyography signals in time domain on biceps brachii muscle. *International Journal of Modeling and Optimization*. 2013; 3 (6): 515-519. doi: [10.7763/ijmo.2013.v3.332](https://doi.org/10.7763/ijmo.2013.v3.332).
 13. Phinyomark A, Phukpattaranont P, Limsakul C. Feature reduction and selection for EMG signal classification. *Expert Syst Appl*. 2012; 39: 7420-7431.
 14. Chu JU, Lee YJ. Conjugate-prior-penalized learning of Gaussian mixture models for multifunction myoelectric hand control. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2009; 17 (3): 287-297. doi: [10.1109/tnsre.2009.2015177](https://doi.org/10.1109/tnsre.2009.2015177).
 15. Yoshikawa M, Mikawa M, Tanaka K. A myoelectric interface for robotic hand control using support vector machine. In: 2007 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems. San Diego, CA, USA, 2007, 2723-2728. doi: [10.1109/IROS.2007.4399301](https://doi.org/10.1109/IROS.2007.4399301).
 16. Kurzynski M, Zolnierek A, Wolczowski A. Control of bio-prosthetic hand via sequential recognition of EMG signals using rough sets theory. *Advances in Intelligent and Soft Computing*. 2009; 57: 455-462. doi: [10.1007/978-3-540-93905-4_54](https://doi.org/10.1007/978-3-540-93905-4_54).
 17. Atzori M, Gijsberts A, Castellini C, et al. Electromyography data for non-invasive naturally-controlled robotic hand prostheses. *Sci Data*. 2014; 1: 140053. doi: [10.1038/sdata.2014.53](https://doi.org/10.1038/sdata.2014.53).
 18. McDonald CG, Sullivan JL, Dennis TA, O'Malley MK. A Myoelectric control interface for upper-limb robotic rehabilitation following spinal cord injury. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2020; 28 (4): 978-987. doi: [10.1109/TNSRE.2020.2979743](https://doi.org/10.1109/TNSRE.2020.2979743).
 19. Sun H, Zhang X, Zhao Y, Zhang Y, Zhong X, Fan Z. A novel feature optimization for wearable human-computer interfaces using surface electromyography sensors. *Sensors (Basel)*. 2018; 18 (3): 869. doi: [10.3390/s18030869](https://doi.org/10.3390/s18030869).
 20. Aziz S, Khan MU, Aamir F, Javid MA. Electromyography (EMG) data-driven load classification using empirical mode decomposition and feature analysis. undefined. 2019 International Conference on Frontiers of Information Technology (FIT), Islamabad, Pakistan, [Published online December 1], 2019, 272-277. doi: [10.1109/FIT47737.2019.00058](https://doi.org/10.1109/FIT47737.2019.00058).
 21. Li W, Shi P, Yu H. Gesture recognition using surface electromyography and deep learning for prostheses hand: state-of-the-art, challenges, and future. *Front Neurosci*. 2021; 15: 621885. doi: [10.3389/FNINS.2021.621885/BIBTEX](https://doi.org/10.3389/FNINS.2021.621885/BIBTEX).
 22. Von Werder SCFA, Disselhorst-Klug C. The role of biceps brachii and brachioradialis for the control of elbow flexion and extension movements. *J Electromyogr Kinesiol*. 2016; 28: 67-75. doi: [10.1016/j.jelekin.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2016.03.004).
 23. Stegeman D, Hermens H. Standards for surface electromyography: the European project Surface EMG for non-invasive assessment of muscles (SENIAM). 2007; 1.
 24. Perotto A, Delagi EF. Anatomical guide for the electromyographer: the limbs and trunk. Charles C Thomas; 2005. Available in: <https://books.google.com.mx/books?id=uwos8W4HiQ8C>
 25. Point N. Baseline Upper Body (25). 29 March. Published 2016. Available in: [https://v20.wiki.optitrack.com/index.php?title=Baseline_Upper_Body_\(25\)](https://v20.wiki.optitrack.com/index.php?title=Baseline_Upper_Body_(25))
 26. Seth A, Hicks JL, Uchida TK, et al. OpenSim: Simulating musculoskeletal dynamics and neuromuscular control to study human and animal movement. *PLoS Comput Biol*. 2018; 14 (7): e1006223. doi: [10.1371/journal.pcbi.1006223](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006223).
 27. González-Mendoza A, López-Gutierrez R, Pérez-SanPablo AI, et al. Upper limb musculoskeletal modeling for human-exoskeleton interaction. In: 2019 16th International Conference on Electrical Engineering,

- Computing Science and Automatic Control (CCE). 2019, 1-5. doi: 10.1109/ICEEE.2019.8884537.
28. Phinyomark A, Hirunviriya S, Limsakul C, Phukpattaranont P. Evaluation of EMG feature extraction for hand movement recognition based on Euclidean distance and standard deviation. In: ECTI-CON2010: The 2010 ECTI International Conference on Electrical Engineering/ Electronics, Computer, Telecommunications and Information Technology, Chiang Mai, Thailand, 2010, 856-886.
 29. Kaczmarek P, Mańkowski T, Tomczyński J. putEMG-A Surface electromyography hand gesture recognition dataset. *Sensors (Basel)*. 2019; 19 (16): 3548. doi: 10.3390/s19163548.
 30. MATLAB. version 9.12.0.1927505 (R2022a). Published online 2022.
 31. Powers DMW, Ailab. Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, Informedness Markedness & correlation. *Journal of Machine Learning Technologies*. 2011; 2 (December): 37-63. <http://www.bioinfo.in/contents.php?id=51>
 32. Braza DW, Yacub Martin JN. Upper limb amputation. *essentials of physical medicine and rehabilitation: musculoskeletal disorders, pain, and rehabilitation*. Published online August 8, 2023: 651-657. doi: 10.1016/B978-0-323-54947-9.00119-X.
 33. Liu Y, Li C, Jiang D, et al. Wrist angle prediction under different loads based on GA-ELM neural network and surface electromyography. *Concurr Comput*. 2022; 34 (3): e6574. doi: 10.1002/CPE.6574.

Conflict of interest: the authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Analysis of Fas gene as the causative molecule of systemic lupus erythematosus in patients with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)

Análisis del gen Fas como molécula causante del lupus eritematoso sistémico en pacientes con vasculitis IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)

Adrián Daniel Doníz-Viveros,* Michelle Copca-Barrientos,*
 Pablo Shamash Hernández-Uribe,* Jorge Vidar Antonio Ortega-Espinosa*

Keywords:

IgA vasculitis, systemic lupus erythematosus, Fas, apoptosis, lymphoproliferative syndrome.

Palabras clave:

vasculitis IgA, lupus eritematoso sistémico, Fas, apoptosis, síndrome linfoproliferativo.

Abstract

IgA vasculitis (HSP) and systemic lupus erythematosus (SLE) are both immune diseases that could be more interrelated than currently thought. HSP is an immune disease characterized by systemic small vessel vasculitis and mesangial deposits of immunoglobulin A, which ultimately leads to failure in apoptotic clearance and to the generation of a chronic lymphoproliferative syndrome. SLE is an immune disease characterized by chronic systemic inflammation that affects multiple tissues and systems, and its origin lies in the formation of double-stranded anti-DNA antibodies, which in turn are generated by failures in apoptotic clearance. HSP can be considered as a triggering factor for the development of systemic lupus erythematosus probably as the result of alterations in the apoptotic clearance that we think could be related to the inhibition of non-coding long-chain RNA genes (ENST00000378432, ENST00000571370, uc001kfc.1 y uc010qna.2) in patients with HSP, that in consequence alters Fas gene (CD95) track and the functions of the tumor necrosis factor family, that in turn inhibits the secretion of phosphatidylserine which ultimately generates a lymphoproliferative syndrome which possibly activates the double-stranded anti-DNA antibodies, the origin of SLE.

Resumen

La vasculitis IgA (HSP, por sus siglas en inglés) y el lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés) son enfermedades inmunológicas que podrían estar más interrelacionadas de lo que se piensa. La HSP es una enfermedad caracterizada por vasculitis sistémica de pequeños vasos y depósitos mesangiales de inmunoglobulina A, lo que conduce a fallas en el aclaramiento apoptótico y a la generación de un síndrome linfoproliferativo crónico. El SLE es una enfermedad caracterizada por una inflamación sistémica crónica que afecta múltiples órganos y sistemas, su origen radica en la formación de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, que también son generados por fallas en el aclaramiento apoptótico. La HSP puede considerarse como un factor desencadenante de SLE, probablemente como resultado de alteraciones en el aclaramiento apoptótico, que podría estar relacionado con la inhibición de genes de ARN de cadena larga no codificante (ENST00000378432, ENST00000571370, uc001kfc.1 y uc010qna.2) en pacientes con HSP, que en consecuencia alteran el gen Fas (CD95), así como la función del factor de necrosis tumoral que a su vez inhibe la secreción de fosfatidilserina, lo que activaría los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, el origen del SLE.

* Department of Basic Investigation at Facultad Mexicana de Medicina at Universidad La Salle.

Correspondence:

Michelle Copca-Barrientos

E-mail: michellecopk@gmail.com

Received: June 20, 2023

Accepted: November 9, 2023



How to cite: Doníz-Viveros AD, Copca-Barrientos M, Hernández-Uribe PS, Ortega-Espinosa JVA. Analysis of Fas gene as the causative molecule of systemic lupus erythematosus in patients with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). Invest Discapacidad. 2024; 10 (1): 42-53. <https://dx.doi.org/10.35366/113829>



METHODOLOGY

This article is organized in the form of a narrative review. The decision to adopt this approach was made after carefully evaluating the existing literature and considering a well-defined research question (the identification of the Fas gene as the causative molecule of systemic lupus erythematosus in patients with IgA vasculitis). This choice was reinforced by a thorough critical analysis, which involved summarizing the qualitative evidence and employing a reproducible search strategy. Furthermore, the selection of relevant studies and extraction of data were executed with rigorous precision.

Literature search platforms: PubMed: each pathology was examined within a nonspecific timeframe and organized by relevance, without specifying the language. Each individual pathology was examined both with and without captions that identify a molecular pathway involving the FAS gene. Additionally, articles that demonstrate established correlations between systemic lupus erythematosus and IgA vasculitis in patients were reviewed. This research was characterized by its heterogeneity from start to finish. Google Scholar was utilized, along with the inclusion of full text and associated data. Furthermore, Scopus was employed, with a subject area filter for medicine, immunology and microbiology, biochemistry, genetics, and molecular biology. The keywords Fas, systemic lupus erythematosus, IgA vasculitis, and Henoch Schönlein Purpura were marked. Other resources such as Web of Science, ScienceDirect, and PubMed Central were also consulted.

The time period covered was from 1982 (Lippman SM, Lockard Conley C, Ness PM, Meyers DA, Bias WB. Genetic Factors Predisposing to Autoimmune Diseases Autoimmune Hemolytic Anemia, Chronic Thrombocytopenic Purpura, and Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med.* 1982;73:827-840 to 2023) to 2023 (Amy Paskiewicz, Jianli Niu, Christopher Chang. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: A disorder of immune dysregulation *Autoimmun Rev.* 2023 Sep 6;103442).

Limitations in the methodology: only a single article investigates explicitly the apparent correlation involving HSP and juvenile SLE at a clinical magnitude, thus potentially lacking representativeness of the overall population.

Limitations in the research: the absence of research that illustrates the molecular pathways linking both entities is a notable deficiency. Consequently, this

inadequacy presents an opportunity for an initial exploratory investigation, enabling the identification of gaps in this field. The studies included in this analysis exhibit variations in terms of methodology, the population under investigation, research design, and other pertinent aspects. Consequently, this heterogeneity hinders comparison and synthesis. In order to comprehend the relationship between both diseases beyond the mere clinical interconnection points, as suggested by the article, it is essential to conduct future experimental studies. These investigations will offer an elucidation of the connection between the two diseases.

INTRODUCTION

The evolution of one autoimmune entity to another autoimmune disease has been extensively examined over the past few decades. One particular case that has experienced significant advancements in recent years is the transition from undifferentiated connective tissue diseases (UCTD) to well-defined connective tissue diseases (CTD).¹⁻⁴

UCTDs are a collection of diseases that lack conformity with the established classifications for clinical diagnosis, such as those formulated by the American College of Rheumatology. These diseases exhibit overlapping clinical features, like incomplete forms of systemic lupus erythematosus (SLE). On the other hand, well-defined CTDs encompass a heterogeneous group of diseases that demonstrate a clear alignment with certain established and universally accepted clinical characteristics.¹⁻⁴

A cohort study conducted by the Rheumatology Unit at the University of Pisa in 2013 revealed that 36% of 83 patients with UCTD, who were undergoing treatment, progressed to CTD. At the beginning of the study, all participants displayed clinical manifestations that qualified as stable UCTD, including joint involvement, Raynaud's phenomenon, leukopenia, and thrombocytopenia. Later, among the 30 patients whose disease evolved into defined CTD, 22 were identified as SLE, 3 as primary Sjögren's syndrome (pSS), 3 as rheumatoid arthritis (RA), 1 as systemic sclerosis (SSc), and 1 as mixed connective tissue disease (MCTD).³

Another study, published in 2022, conducted a systematic review and meta-analysis to establish the predictive value of both clinical and laboratory parameters in the progression from UCTD to CTD. This was particularly focused on diseases such as SLE

and SSc. The review encompassed the examination of relevant publications utilizing databases such as MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Randomized Controlled Trials. Only studies that met specific criteria, including a minimum of 20 UCTD cases, a minimum follow-up period of 6 months, and at least one risk factor for developing CTD, were selected. A total of 59 studies were included in the systematic review, while 41 were utilized in the meta-analysis. The findings indicated that factors such as age, the presence of specific antibodies, and various components of the autoimmune system, including proinflammatory cytokines and HLA molecules, exhibited predictive patterns for the progression of UCTD to CTD.⁴

The comprehension of the shift from undifferentiated connective tissue disease (UCTD) to connective tissue disease (CTD) is crucial due to its contribution in establishing the theoretical framework for the behavior of autoimmune diseases. The transitions between these two conditions offer a promising avenue of investigation for the early detection and intervention of individuals who are susceptible to their development.

Another known example of the evolution of one autoimmune entity to another autoimmune disease has occurred in patients with immune thrombocytopenia (ITP) and autoimmune hemolytic anemia (AIHA) that evolved to SLE years later. The relationship between these diseases is well established. ITP and AIHA are types of thrombotic microangiopathic (TMA) syndromes, which are commonly found in patients with SLE. While ITP and AIHA typically occur after the manifestation of SLE, there are cases where they occur earlier and precede the onset of SLE. The lack of tolerance to autoantibodies is the underlying cause of both ITP and AIHA in patients with SLE, leading to the destruction of erythrocytes, cell death, and a progressive decrease in platelets.⁵⁻⁸

Hematological manifestations are commonly observed in patients with SLE, but the nature of these manifestations varies greatly depending on the individual characteristics of each patient. This is why recent research has focused on identifying specific molecular (genetic) patterns that can enable a more personalized approach to diagnosis and treatment. For instance, in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE), hematological manifestations may be the initial presentation of the disease, which can be more severe in this age group. Approximately 25% of childhood SLE patients exhibit these hematological phenomena. Comparisons between cSLE and adult-onset SLE (aSLE) have revealed that children

with AIHA and ITP have a higher prevalence of constitutional symptoms such as fever, weight loss, hepatosplenomegaly, and low levels of hemoglobin.⁵⁻⁸

In a 2016 case report, a 34-year-old female patient presented with thrombocytopenia, hemolytic anemia, and schistocytes in the peripheral smear. Shortly after, she developed SLE, meeting the diagnostic criteria set by the systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). This poses a challenge in terms of treatment, as there are established guidelines for managing patients who have SLE and subsequently develop ITP and AIHA, but the same does not apply to patients who initially have ITP and AIHA and then develop SLE.⁵

This paper explores the connection between two immune disorders, IgA vasculitis (HSP) and systemic lupus erythematosus (SLE), which may have more interdependence than previously recognized. Failure in apoptotic clearance and lymphoproliferative syndrome are common features in both diseases. HSP is an immune disorder characterized by systemic vasculitis and the presence of deposits of IgG anti-GalNAc-IgA1 in the mesangium. These deposits are complexes formed by Galactose-Deficient IgA1 (predominant subclass of immunoglobulin in the serum), and the IgG that is targeting them. The aforementioned occurrence results in the advancement of progressive nephritis, failure in apoptotic clearance and the emergence of chronic lymphoproliferative syndrome.⁹⁻¹¹ SLE is a chronic immune disease that results from the formation of anti-DNA antibodies due to apoptotic clearance failure, leading to systemic inflammation in multiple tissues and systems.¹⁰⁻¹⁷

A positive association between HSP and juvenile SLE was reported in a case-control study. The investigators identified particular risk factors based on information obtained from a systematic review, including childhood age of approximately 10 years, female sex, and anemia. Specifically, advanced age and decreased levels of hemoglobin were found to be associated with increased odds ratios of 1.37 (with a 95% confidence interval of 1.06 to 1.89) and 5.39 (with a 95% confidence interval of 2.69 to 15.25), respectively. The molecular point of union between the two diseases cannot be determined by the researchers. However, a molecular deficiency in the apoptotic clearance pathway is likely involved, and future experimental studies are needed to explain how both diseases are related beyond the clinical interconnection points, as suggested by the article. Finally, considering its retrospective nature, the article possesses certain limitations. The primary bias that arises is the inclusion bias, despite the limited available

information regarding the subject matter. Moreover, the number of participants of this study is another potential source of bias. Throughout the duration of this study, the cases were assessed by the respective Departments of Rheumatology and Immunology; however, the precise number of rheumatologists who confirmed both diagnoses remains undisclosed.¹⁸

Apoptosis, a biological process of cell death, is characterized by three stages: stimuli, pathways, and effector mechanisms that execute the death program.¹³⁻¹⁵ The apoptotic process being deficient in autoimmune diseases like SLE and HSP causes the perpetuation of the lymphoproliferative syndrome and the inability of the organism to eliminate it.¹³⁻¹⁷

In the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and IgA vasculitis there is a common pathway that is increased, the FAS/FAS ligand (FASL) pathway, however in both diseases there are mutations that interfere with its function. Fas and FasL are cell surface molecules that play an important role in apoptosis. It has been observed that in patients with IgA vasculitis there is an increase in the expression of these molecules in neutrophils and lymphocytes.¹¹

The participation of FAS has also been demonstrated in the pathogenesis of SLE, and it has been observed that mutations in Fas or FasL contribute to deficient apoptosis, which leads to the appearance or maintenance of lymphoproliferative syndrome.¹⁹

This manuscript examines the contribution of the Fas protein to the apoptotic pathways associated with autoimmune disorders, namely HSP and SLE. Fas protein is an essential mediator in the extrinsic process of apoptosis, which undergoes modifications in these illnesses. The successful execution of each stage in the appropriate sequence is critical for attaining optimal apoptotic physiology. Fas, also known as CD95, is a molecule that plays a crucial role in the process of apoptosis, or programmed cell death. It is involved in the recognition and removal of apoptotic cells. In the context of the research paper, Fas is important because we believe it is the causative molecule of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in patients with IgA vasculitis (HSP). Alterations in the apoptotic clearance pathway, possibly related to the inhibition of non-coding long-chain RNA genes, can lead to the inhibition of the Fas gene track and the functions of the Tumor Necrosis Factor Family, ultimately generating a lymphoproliferative syndrome which possibly activates the double-stranded anti-DNA antibodies, the origin of SLE.¹⁰⁻³⁰

Although there is not enough research at the molecular level to establish a definitive connection

between the two diseases, examination of each individual aid and its pathophysiological patterns may offer a more lucid understanding of how these processes might develop.

IGA VASCULITIS (HSP)

HSP is an autoimmune disease that predominantly affects children and is characterized by vasculitis. The pathophysiology of HSP involves the development of IgA-mediated autoimmune hypersensitivity vasculitis. This condition can impact various organs such as the kidneys, joints, skin, and gastrointestinal tract. The formation of IgA-antibody immune complexes that accumulate in the blood vessels and mesangial cells is a hallmark of HSP. These complexes are a result of the abnormal glycosylation of IgA1 and the subsequent production and misidentification of galactose-deficient IgA by IgG.¹⁰

Most organic manifestations of HSP are limited in nature, but renal involvement, particularly nephritis, is frequently observed, leading to gradual renal damage and ultimately resulting in renal failure. HSP-associated nephritis is primarily caused by anomalous glycosylation of IgA1, which lacks galactose. This is because of the absence of B1-galactosyl residues in the hinge region of IgA1, which triggers the formation of IgA that is deficient in galactose. As a result of galactose deficiency, N-acetylgalactosamine groups are exposed in the hinge region of IgA1.¹⁰

Anti-IgG or anti-IgA1 antibodies recognize these epitopes and lead to an immune complex formation by two principal mechanisms:

1. During the process of circulation is generated and afterward settled onto the glomerular basal membrane.¹⁰
2. The basal membrane of the glomerulus is synthesized locally after the deposition of IgA that is deficient in galactose.¹⁰

The deposition of immune complexes within the glomerular basement membrane, irrespective of the underlying mechanism, induces the activation of the complement system, specifically the lectin and alternative pathways, the primary purpose of which is to eliminate these immune deposits. Nevertheless, in certain instances, this process results in mesangial inflammation and subsequent nephritis in patients.¹⁰ In a similar vein, there exist certain instances where a failure in apoptotic clearance may be triggered, leading to the activation of lymphoproliferative syndrome.¹¹

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

SLE is a form of autoimmune disorder that has a multifaceted origin and numerous etiologies. The disease is primarily characterized by persistent systemic inflammation, which can affect multiple tissues and organ systems. This type of inflammation is mainly triggered by the formation of double-stranded anti-DNA and antinuclear antibodies, which arise due to an error in the apoptotic clearance process. These antibodies are responsible for inducing an immune response against endogenous nuclear material, resulting in damage to multiple organs and tissues, such as the skin, kidneys, and blood vessels.¹²

Before delving into further details, it is significant to differentiate the timing of the emergence of defects in apoptotic clearance between SLE and HSP, with HSP showing such occurrence only after the ailment has fully progressed,¹⁰ while in SLE, it is one of the principal factors that activate the disease.¹² Understanding the failure in apoptotic clearance is crucial in preventing the development of SLE in patients with HSP and potentially connecting both diseases through lymphoproliferative syndrome.¹³⁻¹⁵

Lupic nephritis, resulting from an inflammatory response to immunogenic chromatin containing oxidized mitochondrial DNA and apoptosis-derived microvesicles, is a common and severe complication of SLE,¹⁷ it may be valuable to investigate the potential correlation between increased susceptibility to developing certain consequences and the occurrence of SLE after having had HSP among patients.

HSP AS A RISK FACTOR TO DEVELOP SLE

In 2019, a case-control study was conducted which demonstrated a positive correlation between two diseases, namely HPS and juvenile SLE. The researchers concluded that HPS acts as a risk factor for the development of juvenile SLE. Before conducting any specific study, the researchers discovered 15 children with juvenile SLE who had previously suffered from HSP (*Table 1*). The researchers noted that this relationship was not documented in any literature. Therefore, they conducted a systematic review to identify the age range in which HSP is more prevalent. Subsequently, they exposed the potential prognostic factors that exist between the two diseases through a case-control study. The researchers collected data from 110 children with HSP who attended the Instituto Nacional de Pediatría.¹⁸

Based on the information obtained from the systematic review, the investigators found that 12,819 subjects with HSP and 110 controls were exposed to particular risk factors, including a childhood age of approximately 10 years, female sex, and anemia. The study identified older age and lower hemoglobin levels as prognostic factors, with respective odds ratios of 1.37 [1.06, 1.89] and 5.39 [2.69, 15.25]; however, they could not determine the molecular point of union between both diseases.¹⁸

In this study based on case-control analysis, the primary article under review emphasized the necessity of conducting experimental research to elucidate the association between the two diseases beyond their clinical interconnection. Nonetheless, the article asserts that a molecular insufficiency in the apoptotic clearance pathway is plausibly a pathophysiological occurrence for which we aim to furnish a response, given the extant literature.¹⁸

APOPTOSIS

Apoptosis is a process that has been extensively studied in various autoimmune diseases, with particular attention given to SLE and HSP due to their high occurrence and significance. Apoptosis is a natural cellular mechanism of programmed cell death that takes place in multicellular organisms. The stages of apoptosis include the stimuli that induce cell death, the pathway through which the message is relayed to the cell, and the effector mechanisms that carry out the death program.¹⁴

Different types of stimuli can activate a cellular response that leads to programmed cell death, or apoptosis. Despite the variety of stimuli that can initiate apoptosis, the pathways eventually converge on the same effector mechanisms. During this stage of the process, the family of cysteine proteases, particularly caspases, plays a key role. These endoproteases provide critical connections within the cell regulatory system, ultimately controlling inflammation and apoptosis. Upon activation by the stimuli, cysteine proteases directly or indirectly cause morphological and biochemical alterations that are characteristic of apoptosis.¹³⁻¹⁵

Apoptosis in SLE

The efficient phagocytosis of apoptotic cells by specific neighboring cells such as macrophages is a physiological phenomenon referred to as apoptotic clearance. This process has been identified as one of the most dysregulated and significant contributors

Table 1: Presents the principal clinical and laboratory characteristics of patients diagnosed with IgA vasculitis (HSP) who subsequently developed juvenile systemic lupus erythematosus (jSLE).¹⁸

Patient	Year old	Sex	
1	9	Male	IgA vasculitis with onset at the age of 9 years and 7 months, which later (3 months) progressed to jSLE, with the presence of nephritis, haemolytic anemia, serositis and lymphopenia
2	14	Female	IgA vasculitis onset with petechiae at the age of 14 years and 4 months, evolving to jSLE at 15 years and 2 months, with malar rash, photosensitivity, oral ulcers, arthritis, nephritis and lymphopenia
3	3	Female	IgA vasculitis with onset at the age of 3 years and 3 months, progressing to jSLE three months later, with the presence of arthritis, nephritis, serositis and haemolytic anemia
4	12	Female	IgA vasculitis with angina Ecchymos with onset at 12 years and 4 months of age, progressing to jSLE two months later, with the presence of arthritis and nephritis
5	9	Female	IgA vasculitis with onset at the age of 9 years and 11 months evolving to jSLE at the age of 10 years and one month, including the presence of malar rash, photosensitivity, oral ulcers, arthritis, nephritis, haemolytic anemia and lymphopenia
6	13	Female	IgA vasculitis with onset at 13 years and 7 months of age, progressing to jSLE by the age of 14 years, including the presence of malar rash, oral ulcers, arthritis, nephritis, serositis, haemolytic anemia and lymphopenia
7	12	Female	IgA vasculitis with onset at 12 years and 5 months of age that progresses to jSLE at 12 years and 7 months of age, with the presence of arthritis, nephritis, haemolytic anemia and lymphopenia
8	13	Female	IgA vasculitis with onset at 13 years and 2 months, progressing to jSLE at 13 years and 5 months of age, with the presence of nephritis and malar rash
9	9	Female	IgA vasculitis with an onset at 9 years and 11 months, progressing to jSLE at 11 years and 7 months of age, with the presence of malar rash, photosensitivity, arthritis and nephritis
10	11	Male	IgA vasculitis with an onset at 11 years and 11 months, progressing to jSLE at 12 years and 2 months with the presence of arthritis, nephritis, and lymphopenia
11	9	Male	IgA vasculitis with an onset at 9 years and 9 months, progressing to jSLE at 10 years and 1 month with the presence of arthritis, nephritis, hemolytic anemia and lymphopenia
12	10	Female	IgA vasculitis with an onset at 10 years and 7 months, progressing to jSLE at 12 years with the presence of malar rash, oral ulcers, arthritis, nephritis and lymphopenia
13	6	Female	IgA vasculitis with an onset at 6 years and 3 months, progressing to jSLE at 6 years and 7 months, with the presence of arthritis, nephritis and lymphopenia
14	5	Female	IgA vasculitis with an onset at 5 years and 2 months, progressing to jSLE at 7 years, with the presence of malar rash, oral ulcers, arthritis, nephritis, hemolytic anemia and lymphopenia
15	14	Female	IgA vasculitis with an onset at 14 years, which later (3 months) progressed to jSLE, with the presence of arthritis, nephritis and lymphopenia

to the pathophysiology of SLE. In cases where the apoptotic clearance process fails, the accumulation of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) occurs over time. The body’s inability to eliminate these DAMPs stimulates the immune system, leading to the development of a lymphoproliferative syndrome characterized by the presence of double-stranded anti-DNA and antinuclear antibodies¹⁵ (Figure 1).

In SLE, the normal process of apoptosis is hyperactivated, resulting in the accumulation of physiological residues throughout the body due to inefficient apoptotic clearance. This phenomenon has a significant impact on cell selection, leading to the selection of cells that are not qualified for submission

to the process. As a result of this disorganized and massive selection and impaired apoptotic signaling, macrophages fail to reach the site to phagocytose cellular debris. This pathophysiological occurrence triggers the cell to undergo a state called ‘secondary necrosis’, leading to the disintegration of the apoptotic surface and exposure of vesicles containing intracellular organelles to the extracellular space, resulting in the development of self-antigens.¹²⁻¹⁵

Antigens of endogenous origin, which are known as self-antigens, are taken up by specialized cells, specifically dendritic cells that possess the capability to capture these nuclear antigens and subsequently present them in peptide form to the T

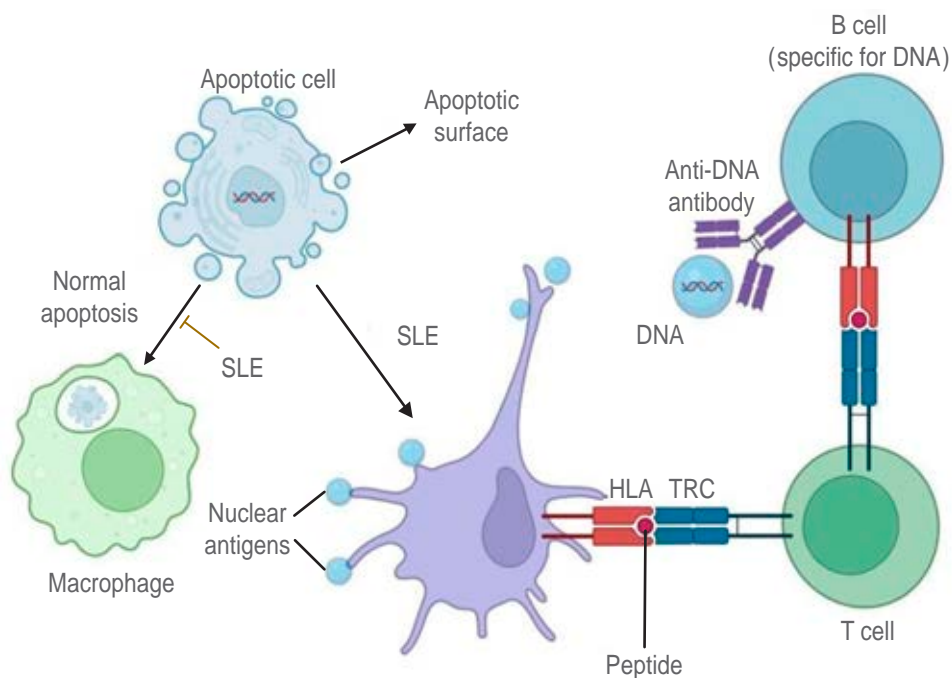


Figure 1: Physiopathology of systemic lupus erythematosus. In a proper instance of apoptosis, the cell undergoes biochemical processes that enable chromatin condensation while packaging all intracellular organelles into vesicles. This prevents organelle exposure and subsequent inflammation, as in the case of necrosis. The apoptotic cells are then efficiently phagocytosed by neighboring macrophages. However, in cases of systemic lupus erythematosus, this process is disrupted, leading to the exposure of intracellular elements and DAMPs. This triggers the activation of the autoimmune system and the eventual production of double-stranded anti-DNA and antinuclear antibodies.¹⁵

and B lymphocytes.¹⁴ B lymphocytes are accountable for the synthesis of antinuclear antibodies, precisely those of double-stranded anti-DNA antibodies, which are the causative agents of harm inflicted upon cells and tissues.¹²

The autoimmune lymphocytes display a unique characteristic of the reduced apoptotic process, which is in stark contrast to other cells within the organism. This creates a paradoxical effect wherein the autoimmune lymphocytes continue to persist and the organism is unable to eliminate them.¹³⁻¹⁵

Apoptosis in HSP

As previously mentioned, the lack of successful apoptotic clearance in HSP occurs once the ailment has established and progressed. This process initiates with the presence of antigens that can penetrate a compromised intestinal mucosa. Subsequently, the entry of these antigens triggers the immunological activation of IgA, which in HSP patients is characterized

by being Galactose-deficient IgA (Gd-IgA1). Due to this defect, the residues known as GaINAc are exposed, which the body attempts to eliminate by attacking them with IgG anti-GaINAc IgA immunoglobulins, ultimately leading to the formation of immunocomplexes. These complexes have a predilection to settle in the endothelium of the renal glomerulus, which stimulates the activation of an inflammation cascade at the glomerular level, generating nephritis. It has been observed that in some patients, the accumulation of these complexes in the renal glomerulus results in the development of lymphoproliferative syndrome when self-reactive B lymphocytes are activated. This physiopathological phenomenon is a consequence of a previous failure in apoptotic clearance that cannot remove them¹⁰ (Figure 2).

FAS AND APOPTOSIS

Up until this juncture, it has come to our attention that HSP and SLE are two autoimmune diseases that bear

a commonality in the form of the deficiency in apoptotic clearance and lymphoproliferative syndrome,^{10,12,16,17} from this point forward, we will clarify that the pathophysiological stages may potentially originate from the disturbance of a unique molecular pathway related to a gene that encodes a protein, specifically Fas (cell surface death receptor), which plays an essential role in apoptotic mechanisms.

Apoptosis, a programmed cell death mechanism, is instigated through two pathways, intrinsic and extrinsic. The former pathway is triggered by intracellular imbalances arising from exposure to hazardous agents or damage to the DNA, resulting in the permeabilization of the mitochondrial membrane as well the liberation of cytochrome c, which ultimately activates caspase 3. On the other hand, the extrinsic pathway is activated by cell death receptors that are found on the surface of the cell, such as Fas and CD95, which upon binding to their respective ligands, promote membrane oligomerization and the generation of platforms in the cell that activate adaptor proteins (TRADD and FADD) leading to the activation of caspases 8 and 10, culminating in a complex signaling pathway for cell death (DISC). It is noteworthy that the absence of caspase 8 activation

precludes necrosis, underscoring the significance of the sequential execution of these phases to ensure optimal physiology of apoptosis.¹⁴

The level of complexity inherent in Fas is influenced by its origin and location, with a substantial number of physiopathological indications suggesting that it can interact and act as a causative factor. Fas is a crucial participant in the process of apoptosis and is a member of the tumor necrosis factor (TNF) family, which is triggered by p53. Additionally, Fas is widely spread throughout various locations, with particular prevalence in the thymus, liver, heart, kidney, T, and B lymphocytes, and central nervous system cells.¹⁴

In 2019, research was conducted that established that patients with nephritis due to HSP showed a decrease in the expression of genes ENST00000378432, ENST00000571370, uc001kfc.1, and uc010qna.2, which are associated with p53 signaling. These genes play a pivotal role in the assembly of the autoimmune response, and their deregulation can lead to the deregulation of the Fas ligand and subsequent processes. The study highlights the importance of these long-chain non-coding RNA molecules in regulating the activity of the

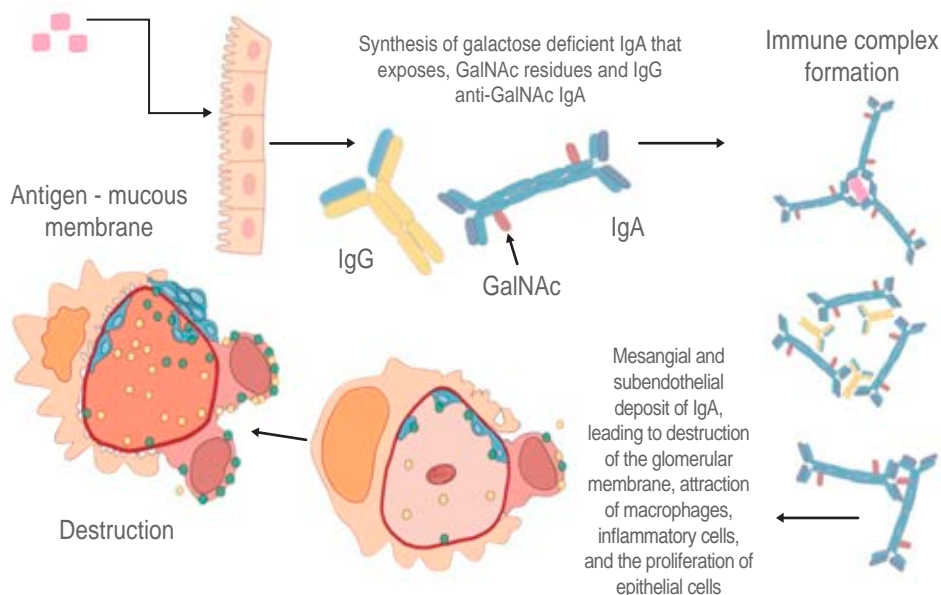


Figure 2: Pathophysiology of HSP. Genetic and epigenetic elements are involved in the activation of the mucosal immune system following exposure to antigens. This results in a heightened penetration of antigens due to compromised mucosal immunity. The antigens then arrive at the mucosa-associated lymphoid tissue and instigate the activation of dendritic cells and CD4+ T lymphocytes, culminating in the production of GalNAc-IgA1 and subsequent generation of IgG anti-GalNAc-IgA1 autoantibodies. The deposition of circulating immune complexes of IgG anti-GalNAc-IgA1 in subendothelial and mesangial regions leads to the formation of fibrin in the presence of macrophages and inflammatory cells, thereby destroying the glomerular basement membrane posteriorly.¹⁰

TNF family.^{18,26} The identification of the deleterious impact of these genetic functions might prove to be a crucial factor in timely intervention and prevention of systemic lupus erythematosus in patients with hereditary spastic paraplegia. Nevertheless, further research is warranted, as acknowledged by the authors. Among the techniques employed in this investigation were RNA isolation, pathway scrutiny, RT-qPCR confirmation, and statistical evaluation.²⁰

Once the Fas pathway was altered, either by alterations in itself or by alterations in TNF or p53, we found the following effects:

1. Over apoptotic activation

When the pathway of Fas experiences a malfunction, a range of outcomes can be observed, including the over-activation of apoptosis. Such molecular deregulation can be found in all cells where Fas is present, leading to the selection of cells that do not meet the requirements for this process, except for lymphocytes.¹⁴ In this particular instance, the aforementioned pathophysiological impact initiates an undetermined quantity of cells to undergo the process of apoptosis, despite not meeting the necessary criteria for such a response.²²

We have designated the ensuing three investigations to unveil the extensive regulatory role of Fas within the organism, specifically the over-activation of Fas in patients afflicted with diverse immune disorders, highlighting the potential for varied etiologies of its deregulation, including genetic etiology.¹²

The findings of a study that was published in the year 2019 indicate an escalated activity of Fas in subjects who suffer from SLE. This was determined by investigating the regulation of the survival of innate lymphoid cells (ILCs) belonging to groups 2 and 3 through overexpression of Fas. The data of SLE patients was scrutinized through flow cytometry in this research.²¹

In 2020, a separate investigation revealed that subjects suffering from systemic lupus erythematosus (SLE), particularly those with renal impairment, exhibit augmented existence of the Fas ligand as determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). This has led to the conclusion that the elevated presence of the ligand is associated with the presence of SLE, and, to a lesser extent, linked to direct organ damage.²²

In a study that was published in 2012, it was observed that patients with SLE exhibited an increase in the activity of the Fas ligand at the peripheral

level, which was specifically identified through single nucleotide polymorphisms. To detect the allelic and genotypic frequencies of these SNPs in a certain number of patients with and without SLE, a case-control study was conducted.²³

2. Failure of apoptotic clearance due to inhibition of phosphatidylserine and chemokines secretion

Phosphatidylserine plays a pivotal role in facilitating the apoptotic processes by identifying the cellular residues that require elimination. Nonetheless, the deregulation of Fas inhibits the secretion of phosphatidylserine along with other crucial molecules, thereby rendering the cells that have undergone apoptosis unremovable.²⁴ We selected the following articles to expose this key function of Fas in apoptotic clearance.

In 2016, a review was conducted which revealed that in HeLa cells, the induction of apoptosis via Fas or CD95 resulted in the discharge of the chemokines MCP-1 and IL-8, both acknowledged as myeloid/phagocytic chemoreactants. Consequently, the contribution of Fas in this segment of the apoptotic process is progressively merged into the investigations.²⁵

A recent review carried out in the year 2021 has brought to light that chemokines that have been traditionally recognized, namely IL-8 and MCP1, are released by Fas and play a direct role in facilitating the movement of phagocytes such as macrophages towards cells that are undergoing apoptosis or dying.²⁶

In 2002, a study was conducted that demonstrated the direct involvement of the ligand Fas in the crucial process of phosphatidylserine recognition and removal of apoptotic cells. This was accomplished through the application of diverse techniques, including phagocytosis, lipid peroxidation, externalized phosphatidylserine detection via fluorescence marking, and phosphatidylethanolamine.²⁴

3. Generation of DAMPs

When Fas becomes deregulated, it has been observed that it can result in not only the failure of apoptotic clearance but also the release of DAMPs. This occurs because Fas induces apoptosis in cells that are not intended for this process, and subsequently, the removal of these cells is prevented. These key issues activate an adaptive self-reactive immunity reaction which can result in damage to multiple organs and ultimately lead to the development of chronic lymphoproliferative syndrome.¹²⁻¹⁴

4. Generation and maintenance of lymphoproliferative syndrome as a result of the inhibition of its process in T and B

Fas is found in both T and B lymphocytes and serves as a pathway for apoptosis and subsequent clearance.¹⁴

It has been established that the Fas pathway's compromised functionality leads to the development of lymphoproliferative syndrome due to excessive DAMPs and self-tolerance loss. However, Fas is not hyperactivated but rather downregulated in autoreactive lymphocytes, indicating their inability to be eliminated. In summary, Fas deregulation plays a crucial role in the onset and persistence of lymphoproliferative syndrome.¹²⁻¹⁵ The clinical manifestations of lymphoproliferative syndrome triggered by Fas malfunction encompass the existence of adenopathy, splenomegaly, and cytopenias in the pediatric population.¹⁶

In the year 2013, research was carried out which revealed that Fas modifications led to a rise in the ratio of activation in a majority of cells where it is present; nevertheless, as mentioned earlier, it is reduced in both T lymphocytes and B lymphocytes. This implies that excessive lymphoid proliferation cannot be subjected to appropriate apoptosis and subsequent physiological clearance, leading to the perpetuation of lymphoproliferative syndrome over time and its progression into a chronic condition. The techniques employed in this study encompassed DNA isolation and sequencing, apoptosis tests, RNA isolation, and cDNA synthesis.²⁷

In 2015, a separate investigation was carried out which revealed that ILI2RB1 and IL12 signaling pathways exhibit a propensity for triggering lymphoproliferative syndrome owing to their inherent association with Fas expression. In this study, DNA was extracted.²⁸

In 2014, a research study was conducted which demonstrated that an overabundance of the Fas antigen can result in excessive apoptosis of bone marrow hematopoietic cells, leading to the development of severe aplastic anemia. The study utilized flow cytometry techniques, as previously outlined, to investigate this phenomenon.²⁹

In 2018, a study was conducted that revealed the indispensable involvement of Fas in the apoptotic mechanisms observed in hematopoietic cells. Moreover, it was found that the interdependence between the incidence of idiopathic aplastic anemia and the expression of Fas necessitates a thorough

analysis. The study employed Tetra-ARMS polymerase chain reaction to genotype DNA samples obtained from the study participants.³⁰

FAS AS THE UNION FACTOR BETWEEN SLE AND HSP

The relationship between Fas deregulation and autoimmune diseases is significant.¹⁸⁻²⁸ Hence, it comes as no surprise that current research has established the existence of a connection between Fas and these ailments that goes beyond mere theoretical correspondences. This development is aimed at achieving earlier detection and novel treatment approaches.

The relationship that demands our attention is the connection that exists between HSP and SLE, owing to its possible significance.¹⁷ The pathologies that exhibit the aforementioned deficiencies resulting from Fas deregulation, and additionally, owing to their chronic development, it is highly probable that we are confronting the etiology of these associations¹⁸⁻²⁷ (*Figure 3*). We encountered a situation in the realm of medical literature where we were in unfamiliar territory. We were presented with a molecular pathway that, if validated by a future experimental method, would provide a novel paradigm for identifying alternative means of diagnosis and treatment.

The diseases HSP and SLE have been observed to intersect at different levels, but by analyzing the pathophysiological outcomes resulting from deficiencies in the molecular pathway of Fas, it appears highly probable that this particular molecule, in conjunction with other factors, contributes to the increased risk of developing SLE in individuals with HSP.

CONCLUSIONS

The research paper presents findings that demonstrate a potential link between IgA vasculitis (HSP) and systemic lupus erythematosus (SLE) in certain patients. The study suggests that an alteration in the apoptotic clearance pathway may be responsible for this association. Specifically, it is believed that the inhibition of non-coding long-chain RNA genes may result in the inhibition of the Fas gene track and the functions of the Tumor Necrosis Factor Family. Ultimately, this leads to the generation of a lymphoproliferative syndrome that may activate the double-stranded anti-DNA antibodies responsible for the origin of SLE. The research highlights the crucial role of Fas in the apoptotic process and provides valuable insights into the molecular mechanisms that

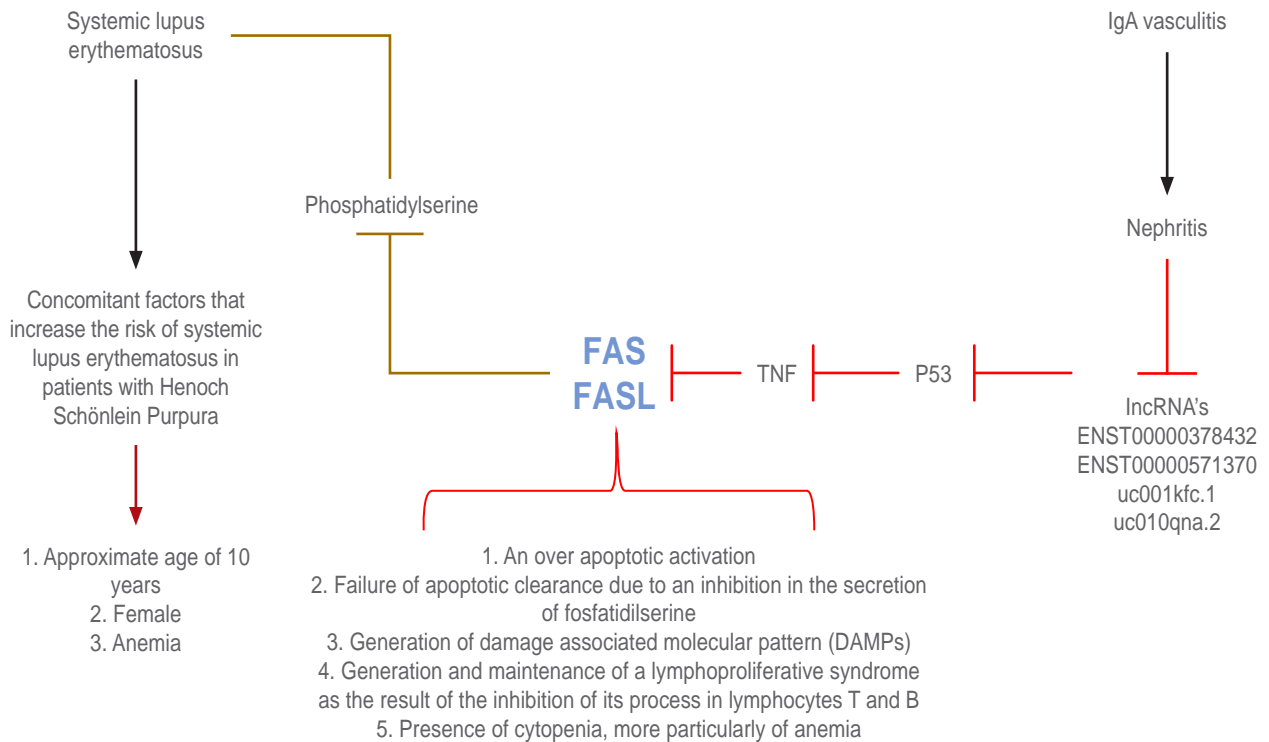


Figure 3: The downregulation of Fas in the HSP detonates systemic lupus erythematosus. Although the clinical presentation provides a clearer understanding of the risk factors that determine the development of systemic lupus erythematosus in patients with HSP, there is a lack of studies that explore the molecular level of connection between the two diseases. However, by examining each disease in isolation and following their pathophysiological patterns, it is possible to gain insight into how these processes may be linked. This proposed scheme offers a potential molecular relationship between HSP and systemic lupus erythematosus, but it should be noted that the downregulation of genes ENST00000378432, ENST00000571370, uc001kfc.1, and uc010qna.2 is not absolute, as alterations in p53 and TNF may also result in deregulation of Fas and apoptotic clearance.¹⁶⁻³⁰

contribute to the development of immune diseases. However, further experimentation is necessary to confirm the link between HSP and SLE, and to determine the role of Fas in this association. If confirmed, this link may lead to earlier detection, novel treatment avenues, and improved quality of life for those affected by these conditions.

References

- Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev.* 2006; 6 (1): 1-4.
- Mosca M, Tani C, Carli L, Della Rossa A, Talarico R, Baldini C et al. Analysis of the evolution of UCTD to defined CTD after a long term follow-up. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31 (3): 471.
- Dyball S, Rodziewicz M, Mendoza-Pinto C, Bruce IN, Parker B. Predicting progression from undifferentiated connective tissue disease to definite connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews.* 2022; 21 (11): 103184.
- Danieli MG, Fraticelli P, Salvi A, Gabrielli A, Danieli G. Undifferentiated connective tissue disease: natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol.* 1998; 17 (3): 195-201.
- Abu-Hishmeh M, Sattar A, Zarlash F, Ramadan M, Abdel-Rahman A, Hinson S et al. Systemic lupus erythematosus presenting as refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: a diagnostic and management challenge. A case report and concise review of the literature. *Am J Case Rep.* 2016; 17: 782-787.
- Neely J, Von Scheven E. Autoimmune haemolytic anaemia and autoimmune thrombocytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus: updates on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30 (5): 498-505.

7. Roussotte M, Gerfaud-Valentin M, Hot A, Audia S, Bonnotte B, Thibault T et al. Immune thrombocytopenia with clinical significance in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study of 90 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2022; 61 (9): 3627-3639.
8. Lippman SM, Arnett FC, Conley CL, Ness PM, Meyers DA, Bias WB. Genetic factors predisposing to autoimmune diseases. Autoimmune hemolytic anemia, chronic thrombocytopenic purpura, and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1982; 73 (6): 827-840.
9. Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB, Yanagihara T, Suzuki H, Raska M et al. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol*. 2007; 157: 134-138.
10. Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Henoch-Schönlein purpura in children: an updated review. *Curr Pediatr Rev*. 2021; 16 (4): 265-276.
11. Ozaltin F, Besbas N, Uckan D, Tuncer M, Topaloglu R, Ozen S et al. The role of apoptosis in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Clin Rheumatol*. 2003; 22 (4-5): 265-267.
12. Demirkaya E, Sahin S, Romano M, Zhou Q, Aksentijevich I. New horizons in the genetic etiology of systemic lupus erythematosus and lupus-like disease: monogenic lupus and beyond. *J Clin Med*. 2020; 9 (3): 712.
13. Muñoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6 (5): 280-289.
14. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18 (5): 1106-1121.
15. Ekert P, Vaux D, Vaux D, Hall E. Apoptosis and the immune system. *Br Med Bull*. 1997; 53 (3): 591-603. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011632.
16. Paskiewicz A, Niu J, Chang C. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: a disorder of immune dysregulation. *Autoimmun Rev*. 2023; 22 (11): 103442.
17. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 7.
18. Murata C, Rodríguez-Lozano AL, Hernández-Huirache HG, Martínez-Pérez M, Rincón-Arenas LA, Jiménez-Polvo EN et al. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus: case-control study and systematic review. *BMC Pediatr*. 2019; 19: 461.
19. Wu J, Wilson J, He J, Xiang L, Schur PH, Mountz JD. Fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematosus rapid publication fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and lymphoproliferative disease. *J Clin Invest*. 1996; 98 (5): 1107-1113.
20. Pang S, Lv J, Wang S, Yang G, Ding X, Zhang J. Differential expression of long non-coding RNA and mRNA in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Exp Ther Med*. 2019 Jan; 17(1): 621-632.
21. Blokland SLM, Van Den Hoogen LL, Leijten EFA, Hartgring SAY, Fritsch R, Kruize AA et al. Increased expression of Fas on group 2 and 3 innate lymphoid cells is associated with an interferon signature in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019; 58 (10): 1740-1745.
22. Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Harris J, Hoi AY, MacKay F et al. Associations of serum soluble Fas and Fas ligand (FasL) with outcomes in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2020; 7 (1): e000375.
23. Lu MM, Ye QL, Feng CC, Yang J, Zhang T, Li J et al. Association of FAS gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a case-control study and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2012; 4 (3): 497-502.
24. Kagan VE, Gleiss B, Tyurina YY, Tyurin VA, Elenström-Magnusson C, Liu SX et al. A role for oxidative stress in apoptosis: oxidation and externalization of phosphatidylserine is required for macrophage clearance of cells undergoing fas-mediated apoptosis. *J Immunol*. 2002; 169 (1): 487-499.
25. Elliott MR, Ravichandran KS. The dynamics of apoptotic cell clearance. *Developmental Cell*. Cell Press. 2016; 38: 147-160.
26. Han M, Ryu G, Shin SA, An J, Kim H, Park D et al. Physiological roles of apoptotic cell clearance: beyond immune functions. *Life*. 2021; 11 (11): 1141.
27. Magerus-Chatinet A, Stolzenberg MC, Lanzarotti N, Neven B, Daussy C, Picard C et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by a homozygous null FAS ligand (FASLG) mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (2): 486-490.
28. Nabhani S, Ginzler S, Miskin H, Revel-Vilk S, Harlev D, Fleckenstein B et al. Deregulation of Fas ligand expression as a novel cause of autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease. *Haematologica*. 2015; 100 (9): 1189-1198.
29. Liu CY, Fu R, Wang HQ, Li LJ, Liu H, Guan J et al. Fas/FasL in the immune pathogenesis of severe aplastic anemia. *Genet Mol Res*. 2014; 13 (2): 4083-4088.
30. Rehman S, Saba N, Naz M, Ahmed P, Munir S, Sajjad S et al. Single-nucleotide polymorphisms of FAS and FASL genes and risk of idiopathic aplastic anemia. *Immunol Invest*. 2018; 47 (5): 484-491.

Compromiso miogénico de las células satélites en las distrofias musculares

Myogenic compromise of satellites cells in muscular dystrophies

Sara H Vélez-Caballero,^{*,†} Luis J Cano-Martínez,^{*} Ramón M Coral-Vázquez^{*,§}

Palabras clave:

células satélites, regeneración muscular, distrofias musculares.

Keywords:

satellites cells, muscle regeneration, muscular dystrophies.

Resumen

Las células satélites componen un grupo heterogéneo que incluye células troncales y células progenitoras del músculo esquelético. Estas células musculares especializadas tienen un papel clave en la regeneración muscular. Durante un proceso de daño grave en la fibra muscular se pone en marcha la maquinaria de regeneración muscular en la que participan varias vías de señalización que llevan a la activación de las células satélites. Lo anterior encamina al músculo a llevar un mecanismo de reparación ordenado. Sin embargo, se ha propuesto que la reducción o pérdida de la capacidad de reparación muscular después de una lesión, con la disminución concomitante del compromiso miogénico de las células satélites, podrían ser la causa del daño observado en varias formas de distrofia muscular. El compromiso miogénico de las células satélites se puede ver afectado por diferentes mecanismos, como el estado de inflamación crónica, la desregulación de los progenitores fibroadipogénicos o el proceso de senescencia. Todo esto resulta en una disminución de la capacidad regenerativa muscular y una mayor degeneración muscular. El propósito de esta revisión es describir algunos de los mecanismos más relevantes que alteran el compromiso miogénico de las células satélites y cómo éstos influyen en la disminución de la reparación muscular en músculos afectados por distrofia muscular.

Abstract

Satellites cells make up a heterogeneous group of cells that includes stem cells and skeletal muscle progenitor cells. These specialized muscle cells play a key role in muscle regeneration. During a process of severe damage to the muscle fiber, the muscle regeneration machinery is launched, involving several signaling pathways that lead to the activation of satellites cells. The above directs the muscle to carry out an orderly repair mechanism. However, it has been proposed that the reduction or loss of muscle repair capacity after injury, with a concomitant decrease in myogenic commitment of satellites cells, could be the cause of the damage observed in various forms of muscular dystrophy. The myogenic commitment of satellites cells can be affected by different mechanisms, such as the state of chronic inflammation, the deregulation of fibro-adipogenic progenitors or the senescence process. All of this results in a decrease in muscle regenerative capacity and further muscle degeneration. The purpose of this review is to describe some of the most relevant mechanisms that alter the myogenic commitment of satellites cells and how these influence the decrease in muscle repair in muscles affected by muscular dystrophy.

* Sección de Estudios de Postgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

† Programa de Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

§ Subdirección de Enseñanza e Investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Sara H Vélez-Caballero

E-mail: saravelezc291099@gmail.com

Recibido: 15 de Junio 2023

Aceptado: 5 de Octubre del 2023



INTRODUCCIÓN

El músculo esquelético es un tejido muy estructurado que comprende en promedio 40% de nuestra masa corporal.¹ Está compuesto por miofibrillas que se integran en fibras musculares (miofibras), su conjunto forma un sincicio lo que lleva a conformar haces llamados fascículos, y haces de fascículos forman el tejido muscular que

Citar como: Vélez-Caballero SH, Cano-Martínez LJ, Coral-Vázquez RM. Compromiso miogénico de las células satélites en las distrofias musculares. Invest Discapacidad. 2024; 10 (1): 54-60. <https://dx.doi.org/10.35366/113830>



son envueltos por la matriz extracelular.² Algunos otros elementos constituyen parte del músculo esquelético como son los núcleos que están en la periferia de las fibras musculares y debajo del sarcolema (membrana plasmática de la fibra muscular), también están rodeadas por vasos sanguíneos y células satélite.³

Gracias a los componentes del músculo esquelético, este tejido participa en el mantenimiento de la temperatura corporal, en el almacenamiento de nutrientes y en la estabilización de las articulaciones.⁴ Además, según el tipo de fibras musculares presentes en los músculos esqueléticos, son las propiedades contráctiles y metabólicas que les permite convertir la energía química en energía mecánica para generar fuerza, mantener la postura y producir movimientos.⁵ Teniendo en cuenta el papel que desempeña, el músculo puede estar sujeto a distintos tipos de daño, como los adquiridos o los crónicos, y depende de la actividad de las células satélite para su regeneración.^{6,7} Los daños adquiridos se caracterizan por no ser hereditarios y pueden presentarse a cualquier edad.⁸ Por el contrario, dentro del daño crónico se encuentran las distrofias musculares, éstas son enfermedades hereditarias que causan la degeneración progresiva del músculo esquelético, y en sustitución se infiltra tejido adiposo y tejido conectivo (constituido de modo principal de fibras de colágeno); a esta última condición patológica se le conoce como fibrosis.⁹ No obstante, al dañarse la fibra muscular (sin importar la causa), se activan mecanismos de reparación, los cuales constan de varias etapas donde participan diferentes factores de regulación miogénicos encargados de coordinar este proceso.⁹ Estos mecanismos se ven comprometidos si existe un daño crónico, como son las distrofias musculares, hasta el punto de que la degeneración predomina sobre la reparación, lo que conduce a un deterioro progresivo del tejido y su función.¹

En este tipo de ambiente, las células satélite son modificadas por diferentes factores que afectan su compromiso miogénico, por lo que el objetivo de esta revisión es describir algunos de los factores más relevantes que participan en la reparación muscular y cómo influyen éstos en la disminución del compromiso miogénico de las células satélite en músculos afectados por distrofia muscular.

DESARROLLO DE LA REVISIÓN

Se utilizaron las plataformas de PubMed y Google Scholar para la búsqueda de los artículos. Se inclu-

yeron en su mayoría artículos originales, seguido de revisiones más recientes. Los términos clave usados fueron los siguientes: células satélite, distrofias musculares, plasticidad celular, regeneración/reparación muscular, TGF- β , FAPs, células senescentes, inflamación crónica. Para estos términos se hicieron combinaciones con los operadores booleanos: «AND», «OR» y «NOT».

CÉLULAS SATÉLITES EN LA REGENERACIÓN MUSCULAR

Dentro de lo que se ha estudiado en general en modelos murinos y cultivos celulares, en condiciones de homeostasis, las células satélite (CS) se encuentran en estado quiescente, y se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Paired Box 7 (Pax7) y permanecen ancladas a la membrana plasmática de las miofibras maduras a lo largo de la edad adulta.^{10,11} Posterior a una lesión que induce necrosis de las miofibras dañadas, se inician respuestas inflamatorias junto con el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos.⁷ Estas células secretan citocinas inflamatorias, como el factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β), que activan a las células satélite mediante una proliferación asimétrica y, a su vez, controlan su migración y diferenciación.¹² De esta división, un grupo de células retoma el estado de quiescencia para mantener el número adecuado en el nicho; otras, migran al sitio de la lesión para iniciar la regeneración (obtienen un compromiso muscular).^{13,14} En esta etapa, las células satélite comprometidas se denominan mioblastos y expresan los marcadores miogénicos Pax7 y/o Myf5 y/o MyoD.^{11,15-17} Después de la fase proliferativa, los mioblastos salen del ciclo celular y se diferencian en miocitos maduros (disminución de la expresión de Pax7 y Myf5); en este punto, la miogenina (MyoG) incrementa su expresión, mientras que la cadena pesada de miosina y otras proteínas contráctiles comienzan a expresarse (los niveles de MyoD se reducen).¹⁸⁻²⁰ Al final, éstos mioblastos se unen a la fibra muscular dañada para su reparación a través de la participación de *myomaker*, una proteína de fusión que es activada por β -catenina^{1,21,22} (Figura 1). El equilibrio entre los diferentes factores de regulación miogénica es fundamental para controlar el destino celular.⁶

Por otro lado, también se encuentra la participación de los progenitores fibroadipogénicos (FAPs); éstos son clave tanto para la regulación del mantenimiento homeostático como de la regeneración del músculo esquelético.^{23,24}

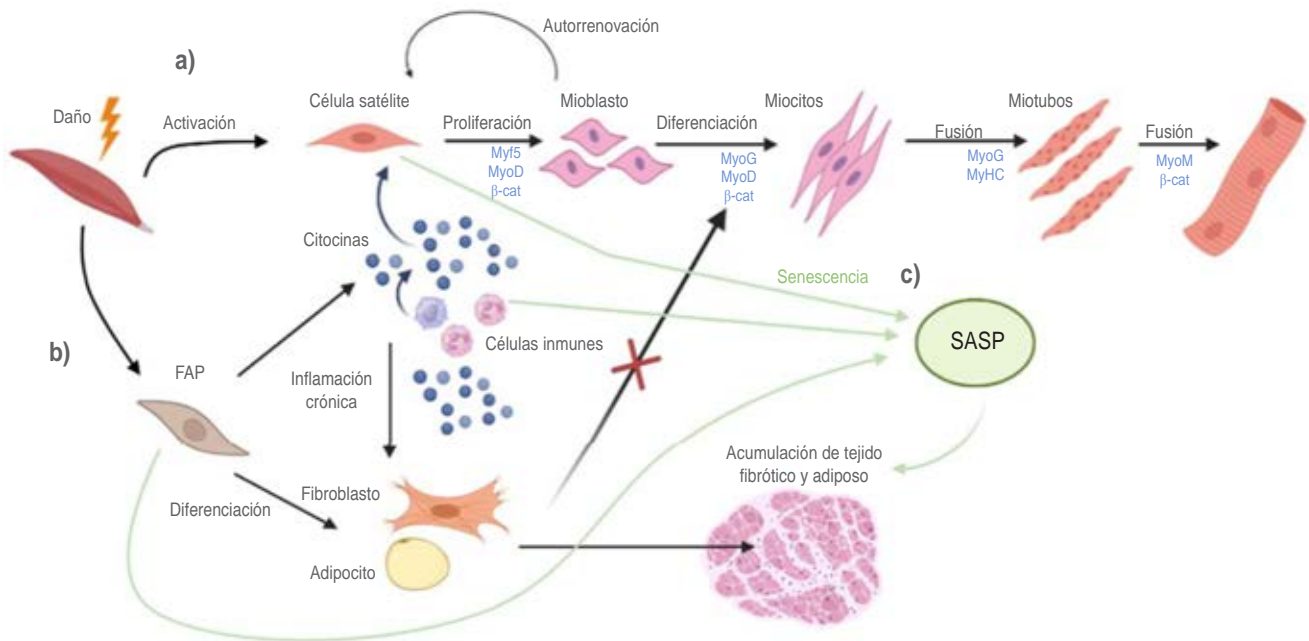


Figura 1: Resumen de reparación muscular en la salud y enfermedad. Posterior a una lesión de daño agudo, los FAPs secretan citocinas proinflamatorias que reclutan células inmunes, como neutrófilos y macrófagos, que se encargan de eliminar el tejido dañado. Estos estímulos del entorno activan a las células satélite que se dividen asimétricamente (para autorrenovarse), lo que da lugar a células satélite comprometidas denominadas mioblastos; en esta etapa se expresan Myf5 y MyoD (activado por β -catenina con anterioridad). Después se diferencian a miocitos con la participación de MyoG y MyoD; a continuación, estos miocitos van a fusionarse y formar miotubos que expresan la MyHC correspondiente. Al final, estos van a fusionarse a la fibra muscular dañada para su reparación, a través de MyoM que es activado por β -catenina. Por otro lado, en las distrofias musculares los FAPs se desregulan, lo que provoca la aparición constante de células inmunes, en consecuencia, el ambiente de inflamación es persistente en el músculo. Este proceso favorece la diferenciación de los FAPs en fibroblastos y adipocitos, los cuales se infiltran como tejido fibroadipogénico en sustitución de músculo esquelético. El proceso de senescencia (representado con flechas verdes) afecta a células satélite, mieloides y a los FAPs, donde secretan los SASP. Sin embargo, su acumulación contribuye a procesos de inflamación y fibrosis, afectando el proceso de regeneración muscular en lesiones de daño agudo o crónico.

β -cat = β -catenina; MyoD = proteína 1 de diferenciación miogénica; Myf5 = factor miogénico 5; MyoG = miogénina; MyHC = isoforma de la cadena pesada de miosina; MyoM = myomaker; FAPs = progenitor fibroadipogénico; SASP = fenotipo secretor asociado a la senescencia.

Esta figura fue creada con el servicio de Biorender (<https://www.biorender.com/>)

En estado de reposo los FAPs constituyen el nicho de las células satélite por medio de proteínas de la matriz extracelular como colágenos, laminina y fibronectina y desempeñan un papel importante en su autorrenovación.^{24,25} La eliminación de los FAPs en modelos murinos PDGFR α ^{CreER} Knockin ha mostrado el desarrollo de atrofia muscular y pérdida de células satélite en condiciones de homeostasis, lo que indica que se requieren FAPs para el mantenimiento tanto del músculo esquelético como del conjunto de células satélite.²⁶ Por otra parte, el estímulo constante de FAPs durante dos días en cultivo de CS junto con LY2090314, un inhibidor de la vía

GSK3 (participa en la fosforilación de β -catenina), evidenció un incremento en la diferenciación de CS en miotubos multinucleados en comparación con los FAPs tratadas con sólo el vehículo.²⁷ En conclusión, en caso de una lesión en la fibra muscular, los estímulos de los FAPs son esenciales para la diferenciación de las CS.

Un regulador clave del funcionamiento de los FAPs que se ha estudiado en modelos murinos es TGF- β , incluso se correlaciona con la cantidad de estas células y de depósito de matriz extracelular durante la reparación y regeneración muscular, lo que controla así su destino celular.^{28,29}

Ahora bien, mediante un análisis de secuenciación de ARN unicelular, se observó que, durante la fase temprana de la regeneración muscular, los FAPs expresan altos niveles de quimiocinas (como Ccl17, Cxcl5 y Ccl2) y citocinas (IL-6 o IL-10, entre otras) que regulan la acumulación y función de células inflamatorias, como los monocitos y los neutrófilos, lo que demuestra la fuerte interacción celular en el transcurso del proceso regenerativo³⁰ (Figura 1). Del mismo modo, para mantener el equilibrio homeostático en el daño agudo del músculo esquelético, los macrófagos inflamatorios infiltrados regulan de manera directa la apoptosis de los FAPs a través de su expresión del factor de necrosis tumoral.³¹

En particular, tras el daño muscular, la citocina IL-10 comienza a producir el cambio fenotípico proinflamatorio a antiinflamatorio (aumentan los niveles TGF- β) en los subconjuntos de macrófagos, que a su vez secretan factores que promueven la diferenciación y fusión de células miogénicas.³² Por consiguiente, la ablación de las células diferenciadas de los FAPs (fibroblastos) durante la regeneración muscular en modelos murinos *Tcf4^{CreERT2/+}*, conduce a la diferenciación prematura de las células satélite, por ende, el agotamiento de éstas y la reducción del tamaño de las miofibras en regeneración.³³ En conjunto se demuestra la importancia de los FAPs en condiciones de homeostasis, formando parte integral del nicho de células satélite, y en su regulación durante la regeneración muscular.

Por otro lado, está la participación de las células endoteliales, encargadas de vascularizar el tejido recién formado después de la regeneración. Estas células, en conjunto con las células miogénicas, promueven la miogénesis y la angiogénesis por medio de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).³⁴ El VEGF es esencial para regular la capilaridad en la edad adulta y, por tanto, en el mantenimiento de la microvasculatura del músculo esquelético adulto, ya que ratones modificados con deficiencia de esta proteína en el músculo esquelético (*mVEGF^{-/-}*) desarrollaron intolerancia al ejercicio aeróbico, al disminuir 39% de la densidad capilar en las fibras musculares en el músculo gastrocnemio;³⁵ incluso en cultivo celular se observó que VEGF participa en la diferenciación miogénica a través de su regulación por el factor de transcripción MyoD.³⁶ También se ha visto en cultivo de células endoteliales y miocitos transfectadas con β -catenina que VEGF aumenta, lo que conlleva proliferación y protección de apoptosis en ambos tipos de células, por ende, favorece la angiogénesis y la miogénesis.³⁶

REPARACIÓN MUSCULAR EN CONDICIONES PATOLÓGICAS: DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares son enfermedades genéticas que afectan a proteínas con distintas funciones del músculo esquelético.³⁷ Mutaciones en estos genes pueden causar la pérdida parcial o completa de estas proteínas; por ejemplo, la pérdida parcial de la proteína distrofina, proteína subsarcolemal que interacciona con el citoesqueleto en células musculares, causa un fenotipo de distrofia muscular menos grave conocida como Becker; por el contrario, la pérdida completa resulta en la distrofia muscular de Duchenne, fenotipo más grave.³⁸ La pérdida o deficiencia de alguna proteína causada por mutaciones, induce fragilidad y deterioro progresivo de la célula debido al daño ocasionado por el proceso de contracción muscular,³⁷ induciendo respuestas inflamatorias diferentes a las derivadas por una lesión aguda, y ésta se vuelve crónica con la presencia continua de células inmunes.^{39,40} Se ha estudiado, principalmente en modelos murinos de distrofia muscular Duchenne (*mdx*) o envejecidos, que los estados de inflamación crónica se convierten en uno de los principales contribuyentes en disminuir la capacidad proliferativa de las células satélite en la enfermedad muscular, y puede promover la fibrosis e inhibir la miogénesis.⁴¹⁻⁴⁵

La gravedad de estas enfermedades depende en gran medida del modificador genético que induce a la alta actividad de TGF- β , puesto que se ha comprobado, en modelos murinos con distrofia grave (*DBA/2J-mdx*), que el aumento de TGF- β conduce a una mayor acumulación de los FAPs y fallos en la miogénesis regenerativa;⁴⁶ así como la administración de TGF- β en cultivo celular de los FAPs induce la alteración de los componentes de la matriz extracelular y se forman fibroblastos con fenotipo profibrótico.⁴⁷ También se ha confirmado, *in vivo* en ratones *mdx*, la expresión de altos niveles de TGF- β 1, lo que conlleva una reducción de apoptosis de los FAP y se induce su diferenciación en células fibróticas.³¹ Además, en ratones rastreadores genéticamente modificados, se encontró que la vía mediada por TGF- β impulsa la diferenciación de las células satélite y células endoteliales a células de naturaleza fibroadipogénica, del mismo modo la ganancia de características de células progenitoras mesenquimatosas.⁴⁸ En conjunto, estos resultados indican que el control de la expresión de TGF- β es decisiva para mantener el destino celular.

Como se mencionó antes, dentro de los factores que alteran a las células satélite se encuentra la

desregulación de la actividad de los FAPs, que está asociada con la acumulación de tejido fibroadiposo en diferentes patologías, de inicio, en distrofias musculares^{23,49} (Figura 1). Evidencia actual ha mostrado que una de las vías de regulación del destino de los FAPs se modula con la señalización de Hedgehog, que es crucial para controlar los depósitos de grasa intramuscular;⁵⁰ por lo tanto, el aumento de tejido fibroadipogénico en condiciones patológicas es responsable de la proliferación y diferenciación descontrolada de los FAPs a tejido adiposo y fibroso,⁵¹ además de la resistencia a la muerte celular debido a la expresión disminuida de factores de senescencia.⁵²

Sin embargo, aunque la senescencia tiene efectos positivos al controlar la proliferación celular (supresores de tumores),⁵³ su acumulación reprime la regeneración en respuesta a distintos tipos de lesiones (agudas o crónicas).⁵⁴ En apoyo a esto, en modelos murinos *mdx*, se ha observado una expresión elevada de marcadores de senescencia en células mieloides, FAPs y CS, en ese orden de abundancia.⁵⁵ Además, en este estudio se identificó un alto grado de inflamación y fibrosis durante la regeneración muscular que también son propias de una mayor secreción de factores proinflamatorios, fenómeno conocido como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP)⁵⁵ (Figura 1). Por otro lado, se ha comprobado que la eliminación de macrófagos senescentes en ratones *mdx*, por medio de senolíticos como la fisetina, es capaz de rescatar la función, mejorar la miogénesis, aumentar la proliferación de las CS, así como, disminuir la fibrosis.⁵⁶ Por lo que, en general, la ablación de las células senescentes es importante para mejorar el fenotipo del músculo con distrofia.

En resumen, todos los mecanismos están relacionados de manera estrecha,⁵⁷ ya que, posterior a una lesión, varios tipos de células, como las células mieloides y los FAPs, regulan al alza las características senescentes: genes de la vía de la senescencia, los factores SASP y la actividad β -galactosidasa asociada a la senescencia;⁵⁸ no obstante, la aparición de las células senescentes es perjudicial para la regeneración, ya sea de manera transitoria o persistente; es por este motivo que estas células están implicadas en las enfermedades crónicas como las distrofias musculares.⁵⁵

Por otra parte, contrario a lo que se podría pensar, en modelos murinos *mdx*, se ha visto que un proceso de degeneración avanzada en el músculo esquelético no se asocia a una disminución de las CS en su nicho natural. Ni tampoco pierden su capacidad proliferativa ni regenerativa; aun así, las nuevas fibras son inma-

das y no previenen la degeneración muscular.⁵⁹ Sin embargo, se ha estudiado que la activación crónica de las células satélites, en modelos murinos *mdx* y de distrofia muscular de cintura por deficiencia del gen delta-sarcoglicano, empeora la enfermedad ya que desestabiliza el sarcolema y lo hace más susceptible al daño inducido por la contracción debido a la expresión del factor de transcripción miogénico MyoD y al programa de genes fetales de la fibra muscular para su reparación.⁶⁰ Por lo que, a pesar de que no hay disminución de las células satélites en las distrofias musculares, su activación constante favorece el daño muscular en estas patologías.

Cabe hacer mención que los estudios de las diferentes distrofias musculares se han realizado en principio en modelos animales que asemejan en lo más posible al fenotipo que se ha observado en humanos, entre ellos el grado de fibrosis, inflamación, atrofia muscular, pérdida de deambulación, entre otros. Dicho esto, los estudios en conjunto ofrecen nuevas dianas terapéuticas al ayudar a comprender los mecanismos por los que esta enfermedad ocurre.

CONCLUSIÓN

La regulación homeostática de las vías de regeneración muscular en un daño agudo mencionadas en esta revisión (incremento de TGF- β , regulación de los FAPs y de la senescencia, etcétera), es decisiva para mantener la integridad de las células troncales a largo plazo y el destino celular. No obstante, en las distrofias musculares, el compromiso miogénico de las células satélites se ve afectado por una serie de factores como la inflamación crónica, la fibrosis ocasionada por la desregulación de los FAPs o la resistencia a la apoptosis de células senescentes, lo que resulta en una disminución de la capacidad de regeneración muscular y una mayor degeneración muscular. Por tanto, identificar los mecanismos funcionales que subyacen a los factores mencionados en esta revisión ayudará encontrar nuevos enfoques terapéuticos para que las células satélites cumplan su compromiso miogénico durante la regeneración muscular en las distrofias musculares.

Referencias

1. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int.* 2015; 96 (3): 183-195.
2. Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: a review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2020; 12 (1): e1462.

3. Murach KA, Fry CS, Kirby TJ, Jackson JR, Lee JD, White SH et al. Starring or supporting role? Satellite cells and skeletal muscle fiber size regulation. *Physiology* (Bethesda). 2018; 33 (1): 26-38.
4. McCuller C, Jessu R, Callahan AL. *Physiology, skeletal muscle*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
5. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*. 2013; 7 (2): 162-184.
6. Kallabis S, Abraham L, Müller S, Dzialis V, Türk C, Wiederstein JL et al. High-throughput proteomics fiber typing (ProFiT) for comprehensive characterization of single skeletal muscle fibers. *Skelet Muscle*. 2020; 10 (1): 7.
7. Sousa-Victor P, García-Prat L, Muñoz-Cánoves P. Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022; 23 (3): 204-226.
8. Deprez A, Orfi Z, Rieger L, Dumont NA. Impaired muscle stem cell function and abnormal myogenesis in acquired myopathies. *Biosci Rep*. 2023; 43 (1): BSR20220284.
9. Mercuri E, Bonnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019; 394 (10213): 2025-2038.
10. Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, Rudnicki MA. Satellite cells and skeletal muscle regeneration. *Compr Physiol*. 2015; 5 (3): 1027-1059.
11. Schmidt M, Schüler SC, Hüttner SS, von Eyss B, von Maltzahn J. Adult stem cells at work: regenerating skeletal muscle. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76 (13): 2559-2570.
12. Feige P, Brun CE, Ritso M, Rudnicki MA. Orienting muscle stem cells for regeneration in homeostasis, aging, and disease. *Cell Stem Cell*. 2018; 23 (5): 653-664.
13. Yanay N, Rabie M, Nevo Y. Impaired regeneration in dystrophic muscle-new target for therapy. *Front Mol Neurosci*. 2020; 13: 69.
14. Zammit PS, Golding JP, Nagata Y, Hudon V, Partridge TA, Beauchamp JR. Muscle satellite cells adopt divergent fates: a mechanism for self-renewal? *J Cell Biol*. 2004; 166 (3): 347-357.
15. Olguin HC, Olwin BB. Pax-7 up-regulation inhibits myogenesis and cell cycle progression in satellite cells: a potential mechanism for self-renewal. *Dev Biol*. 2004; 275 (2): 375-388.
16. Günther S, Kim J, Kostin S, Lepper C, Fan CM, Braun T. Myf5-positive satellite cells contribute to Pax7-dependent long-term maintenance of adult muscle stem cells. *Cell Stem Cell*. 2013; 13 (5): 590-601.
17. Yin H, Price F, Rudnicki MA. Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiol Rev*. 2013; 93 (1): 23-67.
18. Olguin HC, Yang Z, Tapscott SJ, Olwin BB. Reciprocal inhibition between Pax7 and muscle regulatory factors modulates myogenic cell fate determination. *J Cell Biol*. 2007; 177 (5): 769-779.
19. Zammit PS. Function of the myogenic regulatory factors Myf5, MyoD, Myogenin and MRF4 in skeletal muscle, satellite cells and regenerative myogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2017; 72: 19-32.
20. Whalen RG, Harris JB, Butler-Browne GS, Sesodia S. Expression of myosin isoforms during notexin-induced regeneration of rat soleus muscles. *Dev Biol*. 1990; 141 (1): 24-40.
21. Leikina E, Gamage DG, Prasad V, Goykhberg J, Crowe M, Diao J et al. Myomaker and myomerger work independently to control distinct steps of membrane remodeling during myoblast fusion. *Dev Cell*. 2018; 46 (6): 767-780.e7.
22. Millay DP, Sutherland LB, Bassel-Duby R, Olson EN. Myomaker is essential for muscle regeneration. *Genes Dev*. 2014; 28 (15): 1641-1646.
23. Molina T, Fabre P, Dumont NA. Fibro-adipogenic progenitors in skeletal muscle homeostasis, regeneration, and diseases. *Open Biol*. 2021; 11 (12): 210110.
24. Schüler SC, Liu Y, Dumontier S, Grandbois M, Le Moal E, Cornelison D et al. Extracellular matrix: Brick and mortar in the skeletal muscle stem cell niche. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 1056523.
25. Li EW, McKee-Muir OC, Gilbert PM. Cellular biomechanics in skeletal muscle regeneration. *Curr Top Dev Biol*. 2018; 126: 125-176.
26. Wosczyzna MN, Konishi CT, Perez Carbajal EE, Wang TT, Walsh RA, Gan Q et al. Mesenchymal stromal cells are required for regeneration and homeostatic maintenance of skeletal muscle. *Cell Rep*. 2019; 27 (7): 2029-2035.e5.
27. Reggio A, Rosina M, Palma A, Cerquone Perpetuini A, Petrilli LL, Gargioli C et al. Adipogenesis of skeletal muscle fibro/adipogenic progenitors is affected by the WNT5a/GSK3/β-catenin axis. *Cell Death Differ*. 2020; 27(10): 2921-2941.
28. Xu X, Zheng L, Yuan Q, Zhen G, Crane JL, Zhou X et al. Transforming growth factor-β in stem cells and tissue homeostasis. *Bone Res*. 2018; 6: 2.
29. Contreras O, Cruz-Soca M, Theret M, Soliman H, Tung LW, Groppa E et al. Cross-talk between TGF-β and PDGFRα signaling pathways regulates the fate of stromal fibro-adipogenic progenitors. *J Cell Sci*. 2019; 132 (19): jcs232157.
30. Oprescu SN, Yue F, Qiu J, Brito LF, Kuang S. Temporal dynamics and heterogeneity of cell populations during skeletal muscle regeneration. *iScience*. 2020; 23 (4): 100993.
31. Lemos DR, Babaeijandaghi F, Low M, Chang CK, Lee ST, Fiore D et al. Nilotinib reduces muscle fibrosis in chronic muscle injury by promoting TNF-mediated apoptosis of fibro/adipogenic progenitors. *Nat Med*. 2015; 21 (7): 786-794.
32. Malecova B, Gatto S, Etxaniz U, Passafaro M, Cortez A, Nicoletti C et al. Dynamics of cellular states of fibro-adipogenic progenitors during myogenesis and muscular dystrophy. *Nat Commun*. 2018; 9 (1): 3670.

33. Murphy MM, Lawson JA, Mathew SJ, Hutcheson DA, Kardon G. Satellite cells, connective tissue fibroblasts and their interactions are crucial for muscle regeneration. *Development*. 2011; 138 (17): 3625-3637.
34. Abou-Khalil R, Mounier R, Chazaud B. Regulation of myogenic stem cell behavior by vessel cells: the “ménage à trois” of satellite cells, periendothelial cells and endothelial cells. *Cell Cycle*. 2010; 9 (5): 892-896.
35. Olfert IM, Howlett RA, Tang K, Dalton ND, Gu Y, Peterson KL et al. Muscle-specific VEGF deficiency greatly reduces exercise endurance in mice. *J Physiol*. 2009; 587 (Pt 8): 1755-1767.
36. Kim KI, Cho HJ, Hahn JY, Kim TY, Park KW, Koo BK et al. Beta-catenin overexpression augments angiogenesis and skeletal muscle regeneration through dual mechanism of vascular endothelial growth factor-mediated endothelial cell proliferation and progenitor cell mobilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26 (1): 91-98.
37. Earle N, Bevilacqua JA. Distrofias musculares en el paciente adulto. *Revista Médica Clínica las Condes*. 2018; 29 (6): 599-610.
38. Poyatos-García J, Martí P, Liquori A, Muelas N, Pitarch I, Martínez-Dolz L et al. Dystrophinopathy phenotypes and modifying factors in DMD exon 45-55 deletion. *Ann Neurol*. 2022; 92 (5): 793-806.
39. Chen W, You W, Valencak TG, Shan T. Bidirectional roles of skeletal muscle fibro-adipogenic progenitors in homeostasis and disease. *Ageing Res Rev*. 2022; 80: 101682.
40. Cappellari O, Mantuano P, De Luca A. “The Social Network” and muscular dystrophies: the lesson learnt about the niche environment as a target for therapeutic strategies. *Cells*. 2020; 9 (7): 1659.
41. Mashinchian O, Pisconti A, Le Moal E, Bentzinger CF. El nicho de las células madre musculares en la salud y la enfermedad. *Miogénesis en el desarrollo y la enfermedad*. 2018; 126: 23-65.
42. Mahdy MAA. Skeletal muscle fibrosis: an overview. *Cell Tissue Res*. 2019; 375 (3): 575-588.
43. Porter JD, Khanna S, Kaminski HJ, Rao JS, Merriam AP, Richmonds CR et al. A chronic inflammatory response dominates the skeletal muscle molecular signature in dystrophin-deficient *mdx* mice. *Hum Mol Genet*. 2002; 11 (3): 263-272.
44. Mann CJ, Perdiguero E, Kharraz Y, Aguilar S, Pessina P, Serrano AL et al. Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle. *Skelet Muscle*. 2011; 1 (1): 21.
45. Carlson ME, Conboy MJ, Hsu M, Barchas L, Jeong J, Agrawal A et al. Relative roles of TGF-beta1 and Wnt in the systemic regulation and aging of satellite cell responses. *Aging Cell*. 2009; 8 (6): 676-689.
46. Mázala DA, Novak JS, Hogarth MW, Nearing M, Adusumalli P, Tully CB et al. TGF-β-driven muscle degeneration and failed regeneration underlie disease onset in a DMD mouse model. *JCI Insight*. 2020; 5 (6): e135703.
47. Zanotti S, Gibertini S, Mora M. Altered production of extra-cellular matrix components by muscle-derived Duchenne muscular dystrophy fibroblasts before and after TGF-beta1 treatment. *Cell Tissue Res*. 2010; 339 (2): 397-410.
48. Pessina P, Kharraz Y, Jardí M, Fukada S, Serrano AL, Perdiguero E et al. Fibrogenic cell plasticity blunts tissue regeneration and aggravates muscular dystrophy. *Stem Cell Reports*. 2015; 4 (6): 1046-1060.
49. Michele DE. Mechanisms of skeletal muscle repair and regeneration in health and disease. *FEBS J*. 2022; 289: 6460-6462.
50. Yao L, Tichy ED, Zhong L et al. Gli1 defines a subset of fibro-adipogenic progenitors that promote skeletal muscle regeneration with less fat accumulation. *J Bone Miner Res*. 2021; 36 (6): 1159-1173.
51. Smith LR, Barton ER. Regulation of fibrosis in muscular dystrophy. *Matrix Biol*. 2018; 68-69: 602-615.
52. Saito Y, Chikenji TS, Matsumura T et al. Exercise enhances skeletal muscle regeneration by promoting senescence in fibro-adipogenic progenitors. *Nat Commun*. 2020; 11: 889.
53. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G. What is and what is not cell senescence. *Postepy Biochem*. 2018; 64 (2): 110-111.
54. Walter LD, Orton JL, Fong EHH, Maymi VI, Rudd BD, Elisseff JH et al. Single-cell transcriptomic analysis of skeletal muscle regeneration across mouse lifespan identifies altered stem cell states associated with senescence. *BioRxiv [Preprint]*. 2023: 2023.05.25.542370.
55. Moiseeva V, Cisneros A, Sica V et al. Senescence atlas reveals an aged-like inflamed niche that blunts muscle regeneration. *Nature*. 2023; 613 (7942): 169-178.
56. Liu L, Yue X, Sun Z, Hambright WS, Feng Q, Cui Yet al. Senolytic elimination of senescent macrophages restores muscle stem cell function in severely dystrophic muscle. *Aging (Albany NY)*. 2022; 14 (19): 7650-7661.
57. Saito Y, Chikenji TS. Diverse roles of senescence in skeletal muscle inflammation, regeneration, and therapeutics. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 739510.
58. Young LV, Wakelin G, Cameron AWR et al. Muscle injury induces a transient senescence-like state that is required for myofiber growth during muscle regeneration. *FASEB J*. 2022; 36 (11): e22587.
59. Ribeiro AF Jr, Souza LS, Almeida CF, Ishiba R, Fernandes SA, Guerrieri DA et al. Muscle satellite cells and impaired late stage regeneration in different murine models for muscular dystrophies. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 11842.
60. Boyer JG, Huo J, Han S, Havens JR, Prasad V, Lin BL et al. Depletion of skeletal muscle satellite cells attenuates pathology in muscular dystrophy. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 2940.

Revisión bibliográfica de la intervención terapéutica temprana como una herramienta fundamental para el desarrollo de habilidades motoras en niños con discapacidad visual de cinco a 12 años

Literature review of early therapeutic intervention as a fundamental tool for the development of motor skills in children with visual impairment from five to 12 years

Andrea Correa Becerra,* Verónica Cervantes Román[†]

Palabras clave:

discapacidad visual,
niño ciego, personas con
discapacidad visual.

Keywords:

visual impairment, blind children,
visual impairment people.

Resumen

En rehabilitación existen padecimientos o patologías que tienen una epidemiología más extensa que otras, es la razón por la que algunas llaman más la atención para investigar; sin embargo, a pesar de que las cifras en la discapacidad visual son elevadas, no se tiene suficiente información ni investigación acerca de este proceso de la rehabilitación, por lo que se tiene conocimiento limitado del tema. En el Centro Nacional Modelo de Atención, Investigación y Capacitación para la Rehabilitación de Personas Ciegas y Débiles Visuales del Sistema Nacional para el DIF, se atiende principalmente a pacientes con discapacidad visual, por lo que la información obtenida de la presente investigación podría beneficiar a sus usuarios, en especial al grupo de población infantil debido a que, durante el desarrollo típico, la coordinación motora gruesa mejora de manera gradual con el aumento de la edad; y esto puede no ocurrir en niños con debilidad visual, ya que la vista no es un sentido independiente, está con fuerza ligado a la actividad motora global, la postura, la coordinación de las manos y la personalidad de los niños. De ahí la importancia de no permitir que la aparición de la discapacidad visual de manera temprana afecte el desarrollo psicomotor, social y emocional del individuo.

Abstract

In rehabilitation there are conditions or pathologies that have a more extensive epidemiology than others, which is the reason why some attract more attention to investigate, however, despite the fact that the figures for visual impairment are high, there is not enough information or research on this part of rehabilitation, thus obtaining limited knowledge of the subject. In the Centro Nacional Modelo de Atención, Investigación y Capacitación para la Rehabilitación de Personas Ciegas y Débiles Visuales del Sistema Nacional DIF, as its name indicates, it mainly cares for patients with visual impairment, so the information obtained from this research could benefit its users, especially the child population group, as during typical development, gross motor coordination gradually improves with increasing age, but this may not occur in children with visual impairment since sight is not an independent sense. This strongly linked to global motor activity, posture, hand coordination and the personality of children. Hence the importance of not allowing the appearance of visual impairment affects the psychomotor, social and emotional development of the individual.

* Licenciada en Terapia Física.

[†] Terapeuta Profesional en Rehabilitación. Maestría en Fisioterapia Deportiva, Maestría en Gestión Directiva en Salud, adscrita al Centro Nacional Modelo de Atención, Investigación y Capacitación para la Rehabilitación de Personas Ciegas y Débiles Visuales Sistema Nacional DIF.

Correspondencia:

Verónica Cervantes Román

E-mail: veronica.cervantes@dif.gob.mx / ltfvero@hotmail.com

Recibido: 2 de Agosto del 2023

Aceptado: 10 de Octubre del 2023



Citar como: Correa BA, Cervantes RV. Revisión bibliográfica de la intervención terapéutica temprana como una herramienta fundamental para el desarrollo de habilidades motoras en niños con discapacidad visual de cinco a 12 años. Invest Discapacidad. 2024; 10 (1): 61-75. <https://dx.doi.org/10.35366/113831>



INTRODUCCIÓN

Existen dos enfoques principales para rehabilitar las funciones visuales de las personas ciegas o débiles visuales: invasivos y no invasivos. Los enfoques invasivos requieren la implantación de una red eléctrica de manera directa en la superficie nerviosa, con lo que se intenta evitar el sentido lesionado o perdido y estimular de manera electrónica el resto del sistema visual intacto; esta rejilla se implanta en la retina, en el nervio óptico o de manera directa en la superficie cortical celular. Los no invasivos son métodos para transmitir información visual a través de otras modalidades que corresponden a los dispositivos de sustitución sensorial que captan aspectos específicos de la información visual de diferentes tipos de sensores que los traducen en tacto y sonido. Algunos de estos dispositivos codifican aspectos generales de la información visual mientras que otros se concentran en traducir un aspecto específico de la información visual.¹

La estimulación visual tiene como objetivo desarrollar la vista hasta su máximo potencial y, basándonos en la evidencia de que el aumento de la experiencia visual incrementa el crecimiento neuronal de la corteza visual, lo más eficaz sería ofrecer oportunidades de desarrollo visual siempre que sea posible, por lo que se deberían implementar ejercicios para adquirir de manera gradual un comportamiento visual complejo. Los programas de estimulación visual necesitan impartirse a la edad más temprana posible, ofrecer el mayor número de experiencias visuales y adaptarse a la etapa de desarrollo del niño. La rehabilitación visual requiere incluir todas las medidas para la integración médica, pedagógica, profesional, social y doméstica de las personas que padecen esta minusvalía con el objetivo de reducir el impacto de la discapacidad visual y minimizarla.^{2,3} En los últimos 50 años, el enfoque de atención a esta discapacidad ha pasado desde ayudarles a leer con una lupa hasta implementar un proceso de rehabilitación integral en el que intervienen diversos profesionales y tecnologías innovadoras.⁴

MARCO TEÓRICO

Las teorías clásicas sobre la organización del cerebro han conceptualizado la capacidad de respuesta sensorial en diferentes áreas cerebrales como específicas de una modalidad. Se ha demostrado que muchas regiones especializadas de la corteza occipital con privación visual mantienen su especialización funcional, aunque la entrada se proporciona a través de una

modalidad sensorial diferente. Por ejemplo, la percepción de objetos, de rostros y de expresiones faciales, así como posturas corporales y movimientos que se perciben mediante las modalidades táctil y auditiva.¹

Las teorías y conceptos clave se definen en el artículo por la capacidad de respuesta sensorial que se mantiene proporcionada por otra modalidad que no es la visual en los bebés y niños ciegos que presentan un retraso en sus hitos de desarrollo que pueden minimizarse si se interviene de manera temprana como se hace mención. Teniendo como concepto clave que entrenar de manera temprana con una intervención multisensorial, combinando actividades motoras gruesas y finas, estáticas y dinámicas, en grupo o individualmente, así como evaluando constantemente, ha ayudado a la mejora de las habilidades motrices y el desarrollo motor en la población infantil con discapacidad visual, ha disminuido el tiempo de desfase en su desarrollo y reducido el riesgo de problemas secundarios, logrando mayor independencia funcional y mejorando la calidad de vida, como se menciona en el planteamiento del problema y la discusión.

En bebés ciegos en su totalidad, a la edad de dos meses se observa un retraso en el control de la cabeza, así como movimientos anormales y exagerados. También se presenta retraso en los hitos motores como sentarse, gatear, ponerse de pie y caminar. La presencia del gateo con ambas manos se observa en 85% de los niños ciegos y la marcha independiente se consigue a los 19 meses en promedio, en comparación con el desarrollo normal que se presenta a los 12 meses. Esto marca un desfase, que puede llegar a ser hasta de nueve meses, no se sabe si durante el desarrollo, la integración multisensorial y la plasticidad cerebral podrían superar este desfase porque se ha visto que los niños con discapacidad visual tienen bajo rendimiento en las tareas de equilibrio estático y dinámico lento; un patrón de marcha funcional y adaptable contribuye a la independencia y dado que el desarrollo de la marcha requiere una integración final del control postural dinámico y que la generación de fuerza propulsora se ve afectada genera un gran impacto en la calidad de vida. Ahora bien, la compensación de cambios relacionados con la edad en el patrón de la marcha en niños con debilidad visual es importante para entender posibles diferencias en la maduración de la marcha, así como identificar que puede llegar a presentarse la velocidad de la marcha lenta, zancada corta.⁵

El desarrollo psicomotor se define como «cambios que se producen en nuestra capacidad de movimiento

y en nuestro movimiento en general a lo largo de la vida», cada individuo debe progresar a través de los distintos hitos del desarrollo que serán fundamentales para aprender y perfeccionar habilidades más complejas a lo largo de la vida.⁶ Los individuos con discapacidad visual tienen dificultad para desarrollar las habilidades motrices fundamentales, esto después crea un déficit en el desarrollo de habilidades motoras complejas. Dado que estas habilidades no se aprenden ni se perfeccionan durante los primeros años de infancia, los individuos ciegos tienen menos probabilidades de participar en actividades físicas en la adolescencia y vida adulta pues no siempre reciben la estimulación física que necesitan para desarrollar y perfeccionar dichas habilidades. Entonces, los niños con discapacidad visual tienen niveles más bajos de actividad física.⁴

Los niños con discapacidad visual nacen con el mismo potencial para desarrollar habilidades motrices que las de un niño normovidente; sólo que, debido a la falta de oportunidades para el entrenamiento físico y las limitadas expectativas para ellos en la estimulación física, así como la ausencia de información en los padres sobre el potencial que ellos poseen, los niños experimentan retrasos evitables en la aptitud física. Se ha comprobado que, dándoles la experiencia de distintas actividades motrices, los niños con discapacidad visual tienen mayor oportunidad de un desarrollo óptimo y que el desfase que lleva su desarrollo será menor o incluso casi imperceptible. Otros factores determinantes para el retraso en el desarrollo del niño con discapacidad visual son que los padres puedan ser demasiado sobreprotectores con los hijos y esto les impida tener una experiencia motriz, o que en la escuela donde se encuentren los profesores no sepan cómo incluir a los niños con discapacidad visual en las actividades deportivas o motoras. Es presumible que los profesionales y los padres pueden ayudar a los niños a ser más independientes en sus actividades de la vida diaria para tener también más oportunidades de socializar con sus compañeros.^{4,7-9}

Los niños normovidentes se desarrollan por medio de la experimentación de su cuerpo y todos sus sentidos con el entorno, así crean experiencias motoras que después se convierten en habilidades. Sin embargo, para el niño con discapacidad visual es diferente porque aprende a compensar la información visual con los demás sentidos y, aunque esta práctica le permite no desfasarse de manera considerable en su desarrollo, el hecho que no tenga el sentido de la vista, en muchas ocasiones lo priva de gozar experiencias motoras que

el niño normovidente sí experimenta, lo que hace su desarrollo y su aprendizaje muy limitado y que trae como consecuencia problemas secundarios.^{6,10}

En la actualidad se tienen registros de entrenamientos basados en ejercicios dinámicos y estáticos que combinan motricidad gruesa y fina. Está documentado que tienen resultados positivos en los efectos secundarios. Sin embargo, en ninguno de ellos se considera cuáles son los ejercicios específicos utilizados. Con base en la información recolectada, sabemos que los niños con debilidad visual presentan un desfase en su desarrollo que, por consiguiente, implica en un déficit en estas habilidades, y es por ello que las edades en las que pueden llegar a desarrollarlas varían de manera considerable.

Definición del problema

La discapacidad visual es uno de los problemas mundiales más comunes y relevantes. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2019, se mencionó que, a nivel mundial, por lo menos 2,200 millones de personas padecían deficiencia visual; entre quienes, por lo menos, 1,000 millones de casos pudieron haberse evitado.¹¹

Estudios epidemiológicos realizados en niños reportan que la opacidad corneal es una de las causas más comunes de ceguera infantil. Estos datos se han registrado en lugares de bajos recursos económicos, mientras que en otros con mayores oportunidades económicas se tiene registro que el impedimento visual cerebral junto con las anomalías del nervio óptico son la principal causa de discapacidad. Cabe mencionar que la retinopatía del prematuro, las cataratas, las patologías del cristalino y el glaucoma congénito son las causas más comunes y que pueden ser prevenibles en el mundo.^{12,13}

Gracias a la epidemiología que se tiene documentada acerca de este tema podemos saber que en países con bajos recursos económicos la tasa de mortalidad en la debilidad visual se dispara hasta 60% en comparación con los países de mejores oportunidades económicas con sólo 10%. Esto debido a que, en los primeros, se cuenta con menos oportunidades de prevención y no existe una buena atención médica especializada. Entonces, los niños de familias insolventes tienen más probabilidades de presentar un retraso en el desarrollo o que si sucede, éste sea desordenado.¹¹

Toda la población con debilidad visual puede presentar uno o más problemas secundarios como: retraso en el desarrollo motor espacial, retraso en el

aprendizaje de habilidades motoras, deficiencias en el equilibrio ortostático, en la velocidad del ajuste postural y coordinación, problemas con la lateralidad, sesgo en el espacio manipulador y ambulatorio, así como un retraso en las habilidades perceptivas, sociales, motoras y cognitivas. Aunado a esto, las alteraciones en la vista provocan una disminución de la información exteroceptiva y esto provoca experiencia limitada que desencadena y potencializa todos estos problemas secundarios.^{7,14-23}

Cass, Sonksen y McConachie descubrieron que el retroceso en el desarrollo implica el estancamiento o pérdida de habilidades en el desarrollo cognitivo y se presentan en niños con impedimentos visuales en el segundo o tercer año de vida. El periodo en que comienza el retroceso coincide con la infancia, con el desarrollo de independencia y con los cambios en el control de la atención. Esta etapa puede ser en especial vulnerable para los niños con discapacidad visual, pues el desarrollo del control atencional y la respuesta a la atención puede depender del canal auditivo, al dificultarse y evolucionar a graves consecuencias para el desarrollo de la atención conjunta.²⁴

Schmidt se refiere al aprendizaje motor como un conjunto de procesos asociados a la práctica o a la experiencia, tendientes a provocar cambios relativamente permanentes en el comportamiento. Por otra parte, Riera lo entiende como el establecimiento de nuevas y estables relaciones del individuo en el entorno. Ahora bien, en 1999, Díaz Lucea realizó un análisis profundo a diferentes autores y llegó a la conclusión de que las habilidades motrices o motoras son capacidades adquiridas por aprendizaje que pueden expresarse en conductas determinadas en cualquier momento en que sean requeridas, con un menor o mayor grado de destreza.²⁵⁻²⁷

La información visual desempeña un papel esencial y orientador en la planificación y ejecución de movimientos voluntarios dirigidos a un objetivo en especial durante el desarrollo y el aprendizaje. El comportamiento adaptativo es aquel que nos permite mantener una relación fluida con el entorno por medio del contacto sensorial directo. Éste se lleva a cabo mediante subsistemas perceptivos o subsistemas de acción. Los niños con discapacidad visual tienen una deficiencia parcial o total en la entrada de uno de los subsistemas sensoriales vitales. Si la información visual es incompleta o empobrecida, la respuesta se vuelve más dependiente de los sentidos restantes y, como resultado, el comportamiento suele ser menos eficaz y eficiente. Se han documentado retrasos en la

atención conjunta y la competencia socio comunicativa, así como el juego funcional y simbólico.²⁸

Se ha demostrado que existen diferencias específicas en el control sensoriomotor entre los niños con discapacidad visual y los niños con visión normal, pero se ha identificado que éstas no son causadas de manera directa por la peor visión en sí, sino que parecen ser resultado de una mala calibración de información necesaria para la realización de una tarea. Varios aspectos del comportamiento en los niños, así como el desarrollo general cognitivo y social/emocional se ven influidos de manera negativa por esta condición.²⁸

El impacto de la discapacidad visual es diferente en cada fase del desarrollo, los hitos en general se alcanzan más tarde y a veces se recorren en un orden diferente. Los niños con discapacidad visual experimentan incertidumbre e inseguridad con respecto a la posición y los movimientos de sus extremidades con respecto a su propio cuerpo, otras personas y objetos. La condición espacial tiene efecto perjudicial en el desarrollo de cualidades motoras gruesas (estabilidad y control postural adecuados); además, les cuesta más esfuerzo realizar tareas que implican habilidades motoras finas como la manipulación de objetos.²⁸

Para la medición de habilidades motoras, aún no se tiene una escala definida para evaluarlas dentro de la población con problemas visuales. Se han adaptado algunas, de las que se tiene registro en diferentes rangos de población infantil. En Brasil, se adaptó un instrumento de evaluación del desempeño motor, denominado «Batería de Evaluación del Movimiento para Niños» que evalúa a niños de entre siete y 10 años. En los Países Bajos, la prueba de desarrollo motor grueso se adaptó en niños de seis a 12 años. También se tiene registro de que, para evaluar el equilibrio, coordinación corporal y de control visomotor, se realizó una escala con cuatro subpruebas de motricidad gruesa: tres de motricidad fina y una de motricidad gruesa combinada con fina.²²

Otro punto esencial es mencionar que los niños con discapacidad visual pueden presentar modificaciones cerebrales que comienzan por la privación sensorial y después por el entrenamiento de los otros sentidos. A pesar de los cambios anatómicos, la experiencia visual no es necesaria para el desarrollo de mapas organizados topográficamente en la corteza intraparietal; pero para esto, se necesita implementar el entrenamiento de estas habilidades de una manera temprana y con supervisión de un profesional en el tema.^{17,23,29}

El desarrollo intensivo de la coordinación en personas sin discapacidad visual se produce en la

última etapa de la infancia y en los primeros años de la escuela y queda por completo desarrollada de los 10 a los 12 años de edad, se consideran los 12 años como la edad límite superior dentro de la cual los niños contribuyen al aprendizaje motor, motivo por el cual esta investigación establece como rango de edad de cinco a 12 años.³⁰

Objetivo

Investigar la importancia y los beneficios de la intervención temprana en el desarrollo de las habilidades motoras multisensoriales en los niños con discapacidad visual de cinco a 12 años de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Como metodología se realizaron en esta revisión bibliográfica, una investigación, la recopilación y el análisis de diferentes documentos científicos dedicados al mejoramiento de habilidades motoras en niños con discapacidad visual. En específico, los que utilizan un entrenamiento o intervención para este objetivo, también se contemplaron revisiones sistémicas y estudios científicos en este tipo de población para que tuvieran el mismo fin en común.

Estrategia de búsqueda. Se realizó una búsqueda exploratoria y se consideraron sólo los artículos que se basaban en ejercicios de habilidades motoras, mejoramiento del entrenamiento motor, las habilidades motoras o motricidad gruesa en niños ciegos en las siguientes bases de datos: *Scielo*, porque tiene una amplia base de datos, así como colecciones de revistas o libros en diferentes países de Latinoamérica, Centroamérica, España y Portugal. *PubMed* esta plataforma es ideal para búsqueda de artículos de medicina o del área de la salud. Su base de datos permite aplicar filtros de rangos de año, especificar si son revisiones bibliográficas, libros o documentos, población a tratar, el idioma del artículo y el tema. La búsqueda en *PEdro* se realizó de manera digital porque esta base de datos está enfocada sólo en temas de fisioterapia. *Dialnet* es uno de los mayores portales bibliográficos del mundo, es un proyecto de cooperación que integra bases de datos de contenidos científicos hispanos. *Microsoft Academic*, al ser un buscador académico que permite navegar por áreas de conocimiento, así como encontrar listas de autores, revistas y congresos, incluye también revistas de información científica en sus resultados de búsqueda, así como sugerencias de marcaje semántico, lo que hace más fácil encontrar

la mayor cantidad de artículos sobre un tema en específico. Los términos de búsqueda utilizados fueron: habilidades motoras gruesas, control motor, habilidades locomotoras, motricidad gruesa, entrenamiento motor, niños ciegos y niños con discapacidad visual. Para obtener los artículos completos y poder identificar si eran útiles para esta investigación, se ocupó la plataforma de *Sci Hub*, que sólo proporciona los artículos en su idioma original; es por esto que, para obtener la traducción de dichos artículos, se utilizó la plataforma *Deppl*, traduciéndolos del inglés, francés, alemán, portugués y otros al idioma español.

Tipo de estudio: retrospectivo, longitudinal y bibliográfico.

Criterios de inclusión y exclusión: se incluyeron todos aquellos artículos que trataran acerca de la discapacidad visual infantil y de métodos para mejorar sus habilidades motoras, también artículos en que se mencionara a niños normovidentes sólo como punto de referencia para la información acerca de los niños con discapacidad visual. Los dos principales criterios de exclusión fueron que los artículos encontrados se trataran de población adulta y que no se mencionara nada acerca del entrenamiento motor o de cómo mejorarlo. La *Figura 1* muestra el procedimiento de selección de los artículos incluidos en el estudio.

Procedimiento para la evaluación del banco de documentos: se utilizó la escala de calidad metodológica de estudios sobre procedimientos terapéuticos o de terapia (*MINCIR*), como se muestra en la *Tabla 1*.

Existen otras escalas de evaluación de la calidad bibliográfica que se mencionan en la *Tabla 2*.

Éstas no fueron utilizadas por la finalidad para la que fueron creadas, que no tiene relación alguna con el tema a desarrollar en esta revisión bibliográfica, es por esto por lo que sólo se consideró la escala que se describió con anterioridad (*MINCIR*).

RESULTADOS

La clasificación internacional de las enfermedades (*CIE*) señala que la función visual se divide en cuatro categorías: 1) La visión normal, 2) La discapacidad visual moderada, 3) La discapacidad visual grave y 4) Ceguera. En 2017, la OMS anunció que la segunda y tercera categoría son consideradas como baja visión declarada con una agudeza visual inferior a 6.18.³¹

Para que el desarrollo de un niño sano sea normal y óptimo, por algunos autores llamado también «jalones de desarrollo», en los que Silva, Moura y Nunes han concluido que éste debe seguir fases divididas en: eta-

pa sensoriomotriz (cero a dos años), en la que el niño busca el desarrollo conjunto del esquema de acción sobre un objeto, ya que esto le permite construir el conocimiento físico de la realidad. Etapa preoperatoria (dos a seis años), dentro de ésta, el niño es capaz de construir una relación de causa y efecto, también es la fase de los «por qué» y toman a la figura paterna para resolver estas interrogantes. En la tercera etapa denominada operatoria (siete a 11 años), los conceptos de estructuras lógicas están presentes en el niño. Por último, en la etapa operatoria formal (11 a 16 años), el joven debe ser capaz de construir un pensamiento abstracto y conceptual.

Por otra parte, el niño con discapacidad visual tiene un sesgo en el desarrollo que, según O'Connell, Lieberman y Petersen, puede ir desde los tres hasta los seis meses de retraso; para estos niños, las etapas de desarrollo pueden distribuirse de manera irregular,

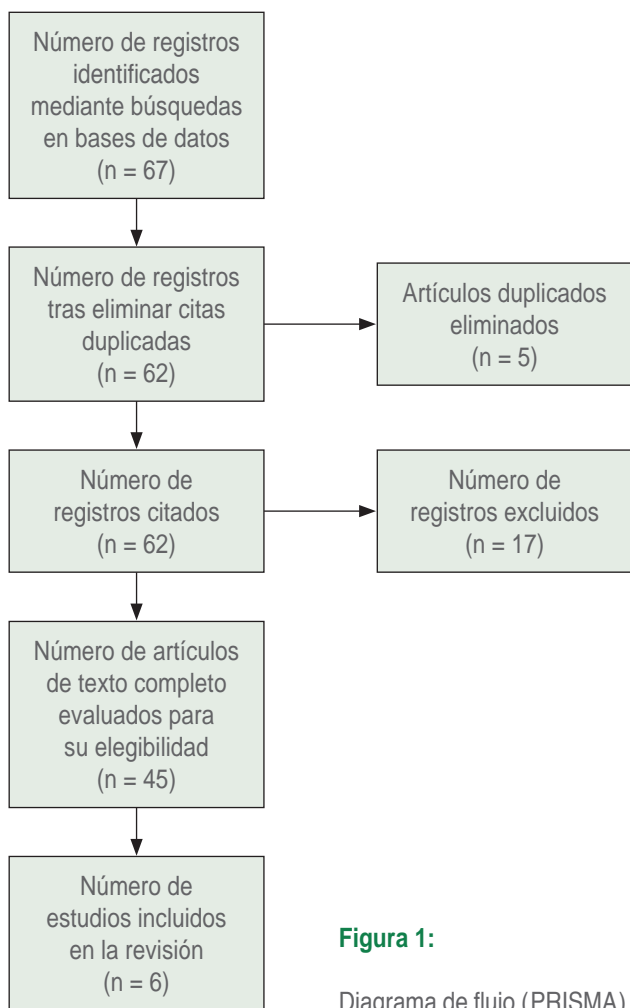


Figura 1: Diagrama de flujo (PRISMA).

Tabla 1: Escala de MINCIR.

Dominio	Puntaje asignado
Dominio 1. Diseño del estudio	
Ensayo clínico multicéntrico	12
Ensayo clínico controlado, con asignación aleatoria y doble enmascaramiento	9
Ensayo clínico con enmascaramiento simple o sin enmascaramiento o simple aleatorización**	6
Cohorte concurrente o prospectiva	4
Cohorte histórica o retrospectiva y estudios de casos y controles	3
Corte transversal	3
Series de casos y reportes de casos	1
Dominio 2. Población estudiada por factor de justificación (x 2)	
≥ 201	6 o 12
151-200	5 o 10
101-150	4 o 8
61-100	3 o 6
31-60	2 o 4
≤ 30	1 o 2
Dominio 3. Metodología empleada	
Ítem 1. Objetivo	
Se plantean objetivos claros y concretos	3
Se plantean objetivos vagos	2
No se plantean objetivos	1
Ítem 2. Diseño	
Se menciona y justifica el diseño empleado	3
Se menciona el diseño empleado	2
No se menciona ni justifica el diseño empleado	1
Ítem 3. Criterios de selección de la muestra	
Se describen criterios de inclusión y de exclusión	3
Se describen criterios de inclusión o de exclusión	2
No se describen criterios de selección	1
Ítem 4. Tamaño de la muestra	
Justifica la muestra empleada	3
No justifica la muestra empleada	1
Puntuación final	
Dominio 1 + (dominio 2 × factor de justificación si aplica) + dominio 3	Puntaje final 6 a 36

** Incluye estudios experimentales (antes y después).

tener diferentes objetivos en cada una de éstas, y las edades en las que se desarrollan pueden variar a causa de diferentes factores. En el primer nivel, el niño debe adquirir la capacidad de reconocer las posiciones de su cuerpo y la colocación de los objetos con relación a otros cuerpos extraños; en el segundo nivel, el niño

es competente para reconocer las partes de su cuerpo; en el tercer nivel, es capaz de reconocer y dominar los movimientos de su cuerpo; en el cuarto nivel, el niño puede dominar su lateralidad; y en el quinto nivel, el niño sabe la determinación del sujeto a la proximidad inmediata. Estos niveles son mencionados por la *Revista de Investigación Humana en Rehabilitación*.^{1,29}

En la Conferencia Internacional Anual de la Sociedad de Ingeniería en Medicina y Biología del IEEE se dijo que los niños normovidentes codifican la información espacial según un marco de referencia visual para orientarse en el espacio y participar en interacciones

sociales; pero los niños con discapacidad visual dependen de señales auditivas o de los otros canales sensoriales para navegar y codificar la información espacial y social.³² Los niños con discapacidad visual sintetizan e integran datos a través de otros sentidos: oído, gusto, olfato, tacto y cinestesia, a esto se le conoce como compensación sensorial y les permite obtener resultados de desarrollo similares a los de sus pares videntes, además que ayuda a los niños a desarrollar habilidades de diversas tareas cognitivas por activación de mecanismos de plasticidad cerebral.^{8,21} La revista *Neuroscience Frontal* menciona que

Tabla 2: Escalas de evaluación metodológica.

Nombre	Finalidad	No. de ítems
Escala Van Tulder	Analiza la validez de artículos a partir de elementos de adecuación del método aleatorio	11 puntos que analizan las amenazas
Escala Chalmers	El puntaje evalúa dos dimensiones de calidad. En esta escala fue analizada la validez aparente y del contenido y por eso exige una validación adicional	32 ítems con puntuaciones máximas de 88 puntos
Escala de Jadad	Desarrollada para evaluar de forma independiente la calidad en artículos sobre el dolor, otros de sus propósitos fueron «padrón de oro»	Puntuada por 5 ítems 0 (débil) 5 (bueno)
Escala de Maastricht	Evalúa metodológicamente la calidad de un ensayo clínico y tiene función educativa en concepción y publicación	Consiste en 15 ítems, divididos en 47 subítems, que totalizan 100 puntos
Single-case experimental design scale (SCED)	Evalúa la calidad metodológica de estudios de caso. Mide la calidad en artículos de intervenciones psicológicas en el tratamiento de dolor crónico	Construida por 11 ítems que analizan la validez interna
Escala Bizzini	Evalúa la calidad sobre el síndrome de dolor femoropatelar por 4 criterios (población, intervenciones, tamaño del efecto, presentación y análisis de datos)	Se le atribuyen 25 puntos a cada aspecto para tener un total de 100 puntos y un puntaje de 5 a 10 para los criterios específicos
Escala Reisch	Evalúa la calidad sobre el uso de la aspirina en enfermedades coronarias. Fue recién adaptada en estudios sobre tratamientos farmacológicos para la osteoporosis	Construida por 34 ítems divididos en 13 dominios
Escala Yates	Mide calidad en intervenciones psicológicas en el tratamiento de dolor crónico y su uso ha sido muy limitado	Está constituida por 8 ítems y 26 subítems
Escala Detsky	Evalúa la calidad de ensayos clínicos de soporte nutricional parenteral para pacientes sometidos a cirugía de gran porte	Constituye 13 variables con 5 ítems principales y alcanza una puntuación máxima de 14 puntos
Escala Sindhu	Herramienta de evaluación de calidad metodológica de los artículos primarios a ser incluidos en un metaanálisis	Costa de 53 ítems subdivididos en 15 dimensiones
Escala de validez de dolor de Oxford	Constituida para medir la validez de los resultados de artículos para permitir la clasificación de los resultados de ensayos de acuerdo con la validez de las evaluaciones	Compuesta por 5 ítems principales, el último de ellos divididos en 4 subítems cualitativos
Escala Arrivé	Evalúa la calidad metodológica de las investigaciones clínicas que utilizan exámenes radiológicos	15 ítems relacionados con el diseño de estudio
Escala Newcastle-Otawa	Evalúa la calidad de estudios no aleatorizados, buscando incorporar las evaluaciones de calidad en la interpretación de metaanálisis de los resultados obtenidos	8 ítems divididos en 3 dimensiones

los niños congénitamente ciegos pueden mejorar más sus habilidades espaciales con el uso de dispositivos de sustitución sensorial.^{15,33}

Como se mencionó con anterioridad, la discapacidad visual afecta el desarrollo motor de los niños al causar un retraso en comparación con sus pares videntes, así como en el aprendizaje de habilidades motoras complejas. Esto conlleva que los niños tengan deficiencias de orientación del entorno y de movimiento en el espacio; provoca lentitud de automatización de patrones de movimiento, de localización espacial auditiva y propioceptiva; disminución de la orientación háptica y de información exteroceptiva; dificultad para concebir objetos existentes en el espacio; falta de coordinación bilateral y de capacidad para utilizar los lados derecho e izquierdo del cuerpo de forma integrada y ágil, ni cruzar la línea media del cuerpo por lo que produce movimientos ipsilaterales, baja conciencia corporal, déficit de manipulación de objetos; problemas con la coordinación ojo-mano, en el equilibrio estático, dinámico y en movimientos lentos, tales como disminución de la velocidad de la marcha, la percepción de la postura del propio cuerpo y cuerpo rígido.^{7,8,14-18,22,23,30,32,33}

Los niños con ceguera son capaces de evitar obstáculos, integrar trayectorias, recordar ubicaciones y generar representaciones cognitivas del espacio, mantienen la capacidad de reconocer una ruta familiar y de representar la información espacial. A esto se le conoce como conocimiento o cognición espacial que la revista *Neuroscience Frontal* define como «La capacidad de comprender e interiorizar la representación de la estructura, entidades y relaciones del espacio con respecto al cuerpo» y está basado en otras modalidades sensoriales como el tacto, la propiocepción, la cinestesia y la audición.^{21,33} La percepción háptica de la distancia en niños con discapacidad visual es crucial para una amplia gama de tareas de la vida cotidiana.¹⁸ Es por esto que la adquisición de las habilidades motoras debe desarrollarse de manera importante durante la infancia, pues es un componente crítico en el desarrollo general de un individuo y una reducción notoria del desfase en el desarrollo.¹⁶ Es esencial que los niños con problemas visuales conozcan su propio cuerpo, los conceptos topográficos, la lateralización, desarrollen sus habilidades auditivas, táctiles y olfatorias, que dominen su control postural. Es de igual importancia que tengan aprendizaje de diversas formas de movimiento, control y adaptación de la información propioceptiva y cinestésica para automatizar el comportamiento motor.³⁰ Para estos niños, la coordinación bilateral de

las manos es esencial en función de la percepción, así como también para el rendimiento de las actividades que lleven a cabo de forma armoniosa.¹⁷

De acuerdo con la investigación desarrollada por Haibach, Wagner, Liberman y colaboradores, ni la edad ni el sexo del individuo con discapacidad visual juegan un papel importante en las habilidades motoras o en el desarrollo de las mismas. Sin embargo, hay una necesidad fundamental de mejorar las habilidades motoras en los niños con discapacidad visual de manera temprana, esto con un entrenamiento motor enfocado a la información auditiva para evitar un sesgo muy amplio en el desarrollo.^{7,15} Asimismo, se observó que los niños ciegos en su totalidad necesitan un entrenamiento más enfocado a lo táctil; aunque otros autores, como Sgambelluri y su equipo, opinan que los niños ciegos congénitos requieren un programa específico e individualizado de trabajo motor para adquirir un movimiento autónomo, a comparación con los niños de baja visión; ellos pueden mejorar sus habilidades motoras con la inclusión a las actividades físicas con niños normoventes y con la repetición con retroalimentación para adquirir estas habilidades. Se realiza un énfasis en que los niños con discapacidad visual deben de tener más adecuaciones y oportunidades de inclusión para tener un óptimo desarrollo de sus habilidades motoras.^{7,30}

El objetivo de estudio para Sgambelluri y Pistoni fue confirmar que la orientación y la movilidad son adquiridas a través de actividades motoras gruesas como el juego y se implementó un programa de adaptación para aumentar formas de sensibilidad y exploración complementaria; esto contribuyó a extender una conciencia más madura y mejorada del propio cuerpo.³⁰ Los entrenamientos que son en su mayoría unimodales tienden a mejorar la información visual residual, que son los que sustituyen la entrada visual por auditiva o táctil. Se ha observado que la formación multisensorial aumentaría y mejoraría las oportunidades de aprendizaje, lo que demuestra que esta estimulación multisensorial facilita funciones visoespaciales duraderas. Estos entrenamientos van dirigidos en especial a niños por la plasticidad cortical. En el estudio de Cappagli y Finocchietti se realizó un entrenamiento audiomotor el cuál recalibró la percepción espacial en los participantes.⁸

La intervención terapéutica temprana en estos niños debe aumentar las oportunidades de explorar el entorno circundante y la posibilidad de interactuar con sus compañeros, así como ayudar a prevenir graves déficits en el desarrollo de habilidades motoras

en niños con discapacidad visual. Los niños deben ser estimulados de manera constante desde una edad temprana, pues necesitan la mayor actividad laberíntica dado que no ocupan la vista para controlar la postura. Se habla también de que el desarrollo de competencias espaciales es fundamental para el desarrollo perceptivo, motor y cognitivo.^{14,15,17,18,32}

Nueve artículos encontrados señalan que la mejor opción para mejorar las habilidades motoras espaciales es la utilización de un entrenamiento motor multisensorial para la potenciación de los otros sentidos que logre una buena compensación y así tengan un óptimo desarrollo espacial y motor. Aplicar técnicas específicas para el desarrollo de estas habilidades motoras, que en las bibliografías lo abordan con un programa de tratamiento general y que resulta en el aumento de la interacción en la sociedad y una mejora en la calidad de vida para los niños.^{17,34} Los autores del artículo «Entrenamiento de habilidades motoras de niños con baja visión» dejan claro que la disminución de pistas visuales afecta estas funciones por disminución de información visual periférica de sentidos visuales y propioceptivos; por esto, los programas de entrenamiento deben ser muy importantes para estos niños, pues los estudios que han evaluado efectividad de programas son pocos y es por lo que referencian que se necesitan programas de entrenamiento específicos.²³

Varios de los autores mencionan que es importante tener una buena comunicación entre los padres, terapeutas y maestros del niño con discapacidad visual, pues se ha demostrado que el desarrollo de un entrenamiento en distintos y múltiples lugares como la escuela, la casa y el lugar de terapia ayudan al niño a mejorar en sus habilidades locomotoras de modo significativo. También es importante mencionar que, para obtener resultados en la mejora de las habilidades motoras en el niño con discapacidad visual, es indispensable trabajar con un equipo multiinterdisciplinario pues ayudará a tener un mejor control de la situación del niño y de los padres, porque es fundamental para él que ellos comprendan la importancia de las experiencias motoras en el niño, y tener un acompañamiento psicológico, así como de otros servicios lo que agilizaría el proceso.^{9,35}

A los niños con discapacidad visual los ha hecho avanzar y salir adelante el haber reconocido e identificado el mecanismo por el cual obtienen información que no les es accesible por el sentido de la vista, es decir, la compensación sensorial. El que les sea negado participar en distintas actividades cotidianas o saberse excluidos en actividades escolares, les re-

duce la posibilidad de un buen desarrollo y los limita, creando así los problemas secundarios ya tratados con anterioridad.

Evaluación metodológica: en la *Tabla 3* se muestran los artículos considerados para esta revisión bibliográfica, todos evaluados mediante la escala de MINCIR.

DISCUSIÓN

La pandemia producida por el COVID-19 modificó la manera de realizar muchas actividades; un ejemplo es la realización de esta investigación, pues fue imposible llevar a cabo un protocolo de investigación experimental en el Centro Nacional Modelo de Atención, Investigación y Capacitación para la Rehabilitación e Integración de Personas Ciegas y Débiles Visuales y, por sugerencia del Comité de Enseñanza del centro, se cambió la metodología a una revisión bibliográfica en el tema de la importancia del desarrollo temprano de habilidades motoras multisensoriales usadas como una herramienta en niños con discapacidad visual de cinco a 12 años de edad.

Es notorio que el nivel de población con discapacidad visual es alto, tanto en el mundo como en nuestro país, y por esto llama la atención que, a pesar de ser elevada la cifra, no exista tanta investigación acerca de este tema para consultar. Es un tema importante para abordar de manera urgente, porque así el personal de salud tendría más herramientas y nuevas opciones de tratamiento para este tipo de población. En un futuro, su manejo podría ser más eficiente y atractivo al considerar que ya se aplica en los centros de rehabilitación, como es el caso de la citada institución, donde se implementan programas integrales y multidisciplinarios para el manejo y tratamiento de niños con discapacidad visual de manera temprana, obteniendo muy buenos resultados.

Para la rehabilitación y la terapia física, es fundamental prestar atención a los diferentes tipos de población que puedan verse beneficiados, aunque, como se ha mencionado con anterioridad, se suele dejar de lado la investigación en la discapacidad visual. Es así como el presente trabajo colaboró al hacer evidente lo amplio que puede llegar a ser el campo de intervención terapéutica en estos pacientes y, con esto, resaltar la importancia de identificar, investigar e innovar en nuevos métodos o programas de intervención para ellos, mejorar la atención brindada, aplicar las oportunidades de crecimiento en el tema y brindar una mejor calidad de vida a los pacientes.

Tabla 3: Evaluación metodológica por la escala MINCIR.

Nombre del artículo	Puntaje dominio			Puntaje total
	1	2	3	
Determinantes del desempeño de las habilidades motoras gruesas en niños con discapacidad visual ⁷	6	12	11	29
El entrenamiento motor con audio mejora la movilidad y la cognición espacial en niños con discapacidad visual ⁸	6	6	12	24
Evaluación de la pulsera de audio para mejorar la movilidad y la cognición espacial ³²	6	1	7	14
Entrenamiento de rehabilitación multisensorial mejora la percepción espacial en niños con privación visual total ¹⁴	6	2	12	20
Coordinación bilateral en niños ciegos ¹⁵	6	6	11	23
Rendimiento de habilidades motoras gruesas en niños con y sin impedimentos visuales: investigación para practicar ¹⁶	9	8	12	29
El equilibrio y la coordinación motora no están desarrollados en su totalidad en los niños ciegos de 7 años ¹⁷	9	10	11	30
Mejora de las habilidades espaciales generales de los jóvenes con discapacidad visual con una formación programable en discriminación a distancia: un estudio de casos y controles ¹⁸	3	6	10	19
Una intervención de rehabilitación multidimensional, multisensorial e integral para mejorar el funcionamiento espacial en niños con discapacidad visual: un estudio de caso comunitario ²¹	3	2	9	14
Competencia espacial y plasticidad cerebral en la ceguera congénita mediante dispositivos de sustitución sensorial ³³	NA	NA	NA	NA
Escala de desarrollo motor: adaptación para niños con baja visión de 7 a 10 años ²²	6	2	9	17
Entrenamiento de habilidades motoras de niños con baja visión. Habilidades motoras y perceptivas ²³	6	6	12	24
El canal de propiocepción podálica para aumentar las habilidades motoras en niños ciegos: aplicaciones operativas ³⁰	NA	NA	NA	NA
Fiabilidad test-retest de BSP una batería de pruebas para evaluar la cognición espacial en niños con discapacidad visual ³⁶	6	4	10	20
Evaluación de las habilidades motoras en niños con discapacidad visual: revisión sistémica ³⁷	NA	NA	NA	NA
Relación del equilibrio estático con las habilidades motoras fundamentales en niños con discapacidad visual: un estudio trasversal ³⁸	3	12	10	25
El uso de los juegos didácticos con ayuda rehabilitativa para niños con discapacidad visual ²⁹	NA	NA	NA	NA
Interacción de niños con necesidades especiales en un contexto lúdico: posibilidades de desarrollo ³⁹	3	2	9	14
El significado de la orientación de los alumnos ciegos hacia su cuerpo en relación a la movilidad y la orientación espacial ¹	6	4	10	20
El efecto de un programa perceptivo-motor basado en el método Johnstone y Ramon sobre las habilidades motoras gruesas de niños con discapacidad visual: un ensayo controlado aleatorio ³¹	9	4	11	24
Desarrollo motor temprano de los niños ciegos ⁴⁰	6	4	11	21
Desarrollo divergente de las habilidades motoras gruesas en niños ciegos o videntes ⁴¹	6	4	9	19
Conceptos espaciales y rendimiento del equilibrio: aprendizaje motor en niños ciegos y con discapacidad visual ⁴²	6	6	11	23
El uso de modelos táctiles y orientación física como estrategias de instrucción en la actividad física para niños ciegos ⁴³	NA	NA	NA	NA
Actividad motora en niños ciegos o deficientes visuales. Investigación sobre la discapacidad visual ⁴⁴	3	4	12	19
Desarrollo infantil temprano y localización auditiva en niños ciegos: una revisión ⁴⁵	NA	NA	NA	NA
Los efectos de las estrategias de intervención ecológica validadas sobre las habilidades locomotoras de los niños con discapacidad visual ⁹	6	12	11	29
Percepción de obstáculos por parte de niños congénitamente ciegos. Percepción y psicofísica ⁴⁶	6	2	11	19
Conocimiento espacial en niños ciegos y videntes ⁴⁷	6	4	10	20

Continúa la Tabla 3: Evaluación metodológica por la escala MINCIR.

Nombre del artículo	Puntaje dominio			Puntaje total
	1	2	3	
La utilización de señales externas y de movimiento en tareas especiales simples por parte de niños ciegos y videntes ³⁵	9	4	11	24
Localización espacial auditiva: retraso del desarrollo en niños con discapacidad visual ⁴⁸	3	4	11	18
Estrategias de niños ciegos para lograr el desarrollo cognitivo. Un estudio cualitativo ⁴⁹	6	4	12	22
Estimulación temprana en niños con baja visión. Una revisión bibliográfica ⁵⁰	NA	NA	NA	NA
Deficiencia visual en el niño Revisión sistémica ⁵¹	NA	NA	NA	NA
Atención temprana a niños con ceguera o deficiencia visual. Reseña bibliográfica ⁵²	NA	NA	NA	NA
La importancia de la orientación de los alumnos ciegos a su cuerpo en relación con la movilidad y la orientación espacial ⁵³	6	1	9	16
Acceso a la rehabilitación visual y dificultades en la implementación ³	6	2	9	17
Las implicaciones de la plasticidad cerebral y la selectividad de tareas para la rehabilitación visual de personas ciegas y con discapacidad visual ¹	NA	NA	NA	NA
Involucrar maestros, padres e instructores de rehabilitación en el entrenamiento visual para niños con discapacidad visual ²	NA	NA	NA	NA
Mejora de la motricidad fina en niños con discapacidad visual: un estudio exploratorio ²⁸	6	1	11	18
Enseñar a saltar la cuerda a niños con deficiencias visuales y ceguera ⁴	6	6	10	22
Rendimiento de habilidades motoras de los niños en edad escolar con discapacidad visual ⁵⁴	6	6	11	23
Desarrollo de la locomoción independiente en niños con discapacidad visual grave ²⁴	6	6	11	23
Habilidades motoras gruesas y participación deportiva de los niños con impedimentos visuales ⁴	6	1	9	16

Durante esta revisión bibliográfica se constató que los niños con discapacidad visual tienen un desarrollo diferente al de los niños normovidentes debido a la falta del sentido más importante por el que recibimos información sobre el exterior, lo que provoca que tengan un retraso en su desarrollo porque, con los demás canales sensoriales, compensan la información que no reciben de la vista; a su vez, esto también provoca modificaciones cerebrales por la misma privación sensorial que después se acentúan por el entrenamiento de esta compensación sensorial. Esto es benéfico pues aprende otras habilidades para poder desarrollarse y lograr la independencia aunque, según la revisión, algunos autores lo toman como algo deficiente. Aunado a esto, se ha visto que los desfases que presentan se pueden extender y hacer que las edades para desarrollar ciertas habilidades varíen con notoriedad y no lleven un orden en comparación con un desarrollo normal. Se tiene claro que los demás canales sensoriales juegan un papel importante en el desenvolvimiento del niño con discapacidad visual; es por eso que, en casi todos los artículos de esta revisión, se identificó que es necesario e indispensable el entrenamiento multisensorial motor para la mejora de las habilidades motrices en estos pacientes.

Se documentó que los niños a los que se les permite experimentar diferentes actividades motoras o deportivas en distintos lugares de su vida cotidiana tienen mayor oportunidad de presentar un desarrollo motor más óptimo; también se identificó que las intervenciones de entrenamiento motor multisensorial son la mejor opción de tratamiento para el desenvolvimiento y desarrollo del niño con discapacidad visual, teniendo en cuenta siempre que la ayuda es la experimentación de distintos ambientes y estímulos para crear engramas y patrones de movimientos que permiten al niño poder entenderlos de manera correcta. Cabe mencionar que tiene gran importancia la combinación de las intervenciones, es decir, es benéfico para el niño tener sesiones de tratamiento individuales, pero también que algunas de ellas se realicen en grupo, debido que, además de desarrollar sus habilidades motrices, estimulan sus habilidades sociales y emocionales. El proyecto apoya a la población con discapacidad visual, pero específicamente a la población infantil, obteniendo el conocimiento de la información actualizada, lo que permite una intervención adecuada al evitar que el desarrollo de estos niños se vea más limitado y desfasado con respecto al de los niños nor-

movidentes y, de igual manera, beneficia a los padres permitiéndoles conocer lo importante que es para sus hijos adquirir la independencia en las habilidades que muchas veces les niegan a experimentar por miedo, incluyendo sus actividades de la vida diaria, al evitar que este otro factor afecte su desarrollo.

Se han hecho investigaciones para identificar cuáles son las habilidades en las que los niños ciegos necesitan enfocarse para desarrollar; pero muy pocos estudios se han concentrado en investigar la manera de entrenamiento de estas habilidades o en cómo mejorarlas, y ningún artículo menciona una manera específica de intervención. Hay que tener en cuenta que es necesario crear un método de intervención propio para optimizar el tiempo de desarrollo de estas habilidades motoras, que son indispensables para la independencia del paciente y que es necesario desarrollarlas de una manera temprana, ya que se tiene como referencia que en los niños normovidentes el límite para obtenerlas es a los 12 años. Por lo tanto, un método específico de intervención ayudaría a reducirlo y en un futuro esperar eliminar este desfase.

Debido a que la estimulación visual permite desarrollar la vista hasta su máximo potencial, y basándonos en la evidencia de que el aumento de la experiencia visual incrementa el crecimiento neuronal de la corteza visual, lo más eficaz es ofrecer oportunidades de desarrollo visual siempre que sea posible, por lo cual debería hacerse con ejercicios para adquirir de manera gradual comportamiento visual complejo. Los programas de estimulación visual deben emprenderse a la edad más temprana posible, ofrecer el mayor número de experiencias visuales y adaptarse a la etapa de desarrollo del niño, motivo por el cual es importante incluirlos en el programa.

Una limitación para el desarrollo de este trabajo es el acceso limitado a artículos que contienen la información completa y actualizada debido a que se requiere una suscripción a la plataforma donde se encuentran o, en su defecto, pagar para obtener todo el contenido del documento; aunado a esto, sabemos que los estudios en la población con discapacidad visual son reducidos y desactualizados. Por esto y a pesar de todo, esta revisión bibliográfica se centró en encontrar la mayor cantidad de artículos posibles y disponibles.

CONCLUSIÓN

Como se ha mencionado, la documentación e información acerca de las intervenciones terapéuticas de las habilidades motoras en la población con discapacidad

visual infantil es muy limitada y mucha no es actual o es muy antigua. Esto delimita mucho su búsqueda. Sin embargo, a pesar de ser una limitante para la investigación, fue satisfactorio descubrir nuevas herramientas, recursos y métodos para continuar con la obtención de información y aumentar la capacidad y la habilidad de búsqueda de información bibliográfica y de metodología.

Se identifica que, a consecuencia de no tener el sentido más importante para la obtención de la información del entorno, los niños con discapacidad visual utilizan la compensación sensorial, así como su desplazamiento y movilidad como herramienta para obtener esta información. Es un proceso más complicado que el habitual refiriéndonos a los niños normovidentes; al ser más complejo de desarrollar, entender y después obtener información por este método ocasiona que exista un desfase de su desarrollo, pues el niño con discapacidad visual debe hacer el doble de trabajo que un niño normovidente. Es por eso que se encontró como punto clave que el desarrollo de los demás sentidos en el niño, conocido como entrenamiento multisensorial, es la mejor opción de intervención terapéutica para la mejora de las habilidades motrices, facilitándole la obtención de la información del entorno que le es indispensable para desarrollarse, si se habla en términos de motricidad, y evitar con esto un desfase tan amplio en su desarrollo.

Se puede concluir que el entrenamiento de manera temprana con una intervención multisensorial que combina actividades motoras gruesas y finas, estáticas y dinámicas, en grupo y de manera individual, en conjunto con evaluaciones constantes han ayudado a la mejora de las habilidades motrices y el desarrollo motor en la población infantil, disminuyendo el tiempo de desfase de desarrollo y han colaborado a reducir el riesgo de problemas secundarios para lograr mayor independencia funcional a edades tempranas, mejorando la calidad de vida. Esta investigación deja abierta la posibilidad de ser retomada más adelante como protocolo para desarrollo de un programa específico que compruebe ser funcional y efectivo para esta población y que tenga los mismos resultados o ayude a optimizar los que se tienen en la actualidad.

AGRADECIMIENTOS

Al Mtro. Christian Hidalgo González, coordinador del CNMAICRI Para Personas Ciegas y Débiles Visuales del SNDIF, por su apoyo incondicional para la realización de esta revisión.

Referencias

1. Teskeredzic A. The significance of orientation of blind pupils to their body in regard to mobility and space orientation. *Human Research in Rehabilitation. The International Journal for Interdisciplinary Studies*. 2018; 8 (1): 10-16. doi: 10.21554/hrr.041802.
2. Chebat D, Heimler B, Hofsetter S. The implications of brain plasticity and task selectivity for visual rehabilitation of blind and visually impaired individuals. *The neuroimaging of brain diseases*. 2018; 295-321. doi: 10.1007/978-3-319-78926-2_13.
3. Matas Y, Santos C, Hernandez-del-Olmo F, Gaudioso E. Involving teachers, parents and rehabilitation instructors in visual training for visually impaired children: a web-based approach. *International Journal of Child-computer Interaction*. 2017; 11, 83-89. doi: 10.1016/J.IJCCI.2016.10.004
4. Hallemans A, Ortibus E, Steven S, Meire F. Development of independent locomotion in children with a severe visual impairment. *Res Dev Disabil*. 2011; 32 (6): 2069-2074. doi: 10.1016/J.RIDD.2011.08.017.
5. Pitakola I, Zlatarova Z. Access to visual rehabilitation and difficulties in implementation. *Bulgarian review of ophthalmology*. 2021; 64 (2): 39-45. doi: 10.14748/BRO.V64I2.7144.
6. Morales M, Ayola A. Desarrollo del niño con deficiencia visual desde una perspectiva sociocultural. *Viref. Brasil-Colombia*. 2007.
7. Haibach P, Wagner M, Lieberman L. Determinants of gross motor skill performance in children with visual impairments. *Res Dev Disabil*. 2015; 35 (10): 2577-2584. doi: 10.1016/j.ridd.2014.05.030.
8. Cappagli G, Finocchietti S, Cocchi E et al. Audio motor training improves mobility and spatial cognition in visually impaired children. *Sci Rep*. 2019; 9: 3303. doi: 10.1038/s41598-019-39981-x.
9. Brian A, Bostick L, Starrett A et al. The effects of ecologically valid intervention strategies on the locomotor skills of children with visual impairments. *Adapt Phys Activ Q*. 2020; 37 (2): 177-192. doi: 10.1123/apaq.2019-0019.
10. Cioni G. Desarrollo psicomotor normal. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111: 3-15.
11. Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Archives of disease in childhood*. 2017; 102 (9): 853-857. doi: 10.1136/archdischild-2016-310532.
12. Escárcega-Servin R et al. Discapacidad visual y ceguera entre los estudiantes de una escuela para ciegos en Querétaro, México: una evaluación casual. *Rev Mex Oftalmol*. 2019; 93 (4): 178-184. doi: 10.24875/RMO.M19000080.
13. Magallanes T. Casi 600 mil niños y adolescentes en México presentan alguna discapacidad. *LJA.mx.2020* [Página de internet] Recuperado de: <https://www.lja.mx/2020/04/casi-600-mil-ninos-y-adolescentes-en-mexico-presentan-alguna-discapacidad/>
14. Cappagli G, Finocchietti S, Baud-Bovy G et al. Multisensory rehabilitation training improves spatial perception in totally but not partially visually deprived children. *Front Integr Neurosci*. 2017; 11: 29. doi: 10.3389/fnint.2017.00029.
15. Rutkowska I, Lieberman LJ, Bednarczuk G et al. Bilateral coordination of children who are blind. *Percept Mot Skills*. 2016; 122 (2): 595-609. doi: 10.1177/0031512516636527.
16. Warner MO, Haibach PS, Lieberman LJ. Gross motor skill performance in children with and without visual impairments- research to practice. *Res Dev Disabil*. 2013; 34 (10): 3246-3252. doi: 10.1016/j.ridd.2013.06.030.
17. Navarro AS, Fukujima MM, Fontes SV et al. Balance and motor coordination are not fully developed in 7 years old blind children. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62 (3A): 654-657. doi: 10.1590/s0004-282x2004000400016.
18. Leo F, Ferrari E, Baccelliere C et al. Enhancing general spatial skills of Young visually impaired people with a programable distance discrimination training: a case control study. *J Neuroeng Rehabil*. 2019; 28; 16 (1): 108. doi: 10.1186/s12984-019-0580-2.
19. De Verdier K, Ulla E, Lofgren S, Fernell E. Children with blindness- major causes, developmental outcomes and implications for habilitation and educational support: a two- decade, swedish population- based study. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96 (3): 295-300. doi: 10.1111 /aos.13631.
20. Varma R, Tarczy-Hornoch K, Jiang X. Visual impairment in preschool children in the United States: demographic and Geographic Variations From 2015 to 2060. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135 (6): 610-616. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1021
21. Morelli F, Aprile G, Cappagli G et al. A multidimensional, multisensory and comprehensive rehabilitation intervention to improve spatial functioning in the visually impaired child: a community case study. *Front Nuerosci*. 2020; 14: 768. doi: 10.3389/fnins.2020.00768.
22. Souza M, Gomes S, Sabongi M et al. Escala de desenvolvimento motor: adaptacao para crianças com baixa visao dos 7 aos 10 anos de idade. *Rev Bras Educ Espec*. 2020; 26 (3): 421-436. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-54702020v26e0109>.
23. Aki E, Atasavun S, Turan A, Kayihan H. Training motor skills of children with low vision. *Percept Mot Skills*. 2007; 104 (3 Suppl), 1328-1336. doi: 10.2466/pms.104.4.1328-1336.
24. Houwen S, Visscher C, Lemmink, KAPM, Hartman E. Motor skill performance of school-age children with visual impairments. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50 (2): 139-145.
25. Schmidt R. Motor control and learning. *Editorial Human Kineticks*. 1982.

26. Riera J. Aprendizaje de la técnica y la táctica deportivas. Editorial Inde. 1989.
27. Díaz LJ. La enseñanza y aprendizaje de las habilidades y destrezas motrices básicas. Editorial Inde. Barcelona, España. 1999.
28. Lieberman LM, Schedlien MS, Pierce T. Teaching jump rope to children with visual impairments. *Journal of Visual Impairment & Blindness*. 2009; 103 (3): 173-178. doi: 10.1177/0145482x0910300306.
29. Silva J, Moura E, Nunes F. The use of didactic games as a rehabilitative aid for visually impaired children. *Ergodesign & HCI*. 2017; 5 (1): 20-28. doi: <https://doi.org/10.22570/ergodesignhci.v5i1.183>
30. Sgambelluri R, Pistoni M. The podalic proprioception channel to increase motor skills in blind children: Operational applications. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2017, 12 (3): 753-759. doi: <https://doi.org/10.14198/jhse.2017.123.19>.
31. Mirzaie H, Hosseini SA, Riaz A et al. The effect of a perceptual-motor program based on Johnstone and Ramon method on gross motor skills of children with visual impairment: a randomized controlled trial. *J Rehab*. 2020; 21 (1): 88-105. doi: 10.32598/RJ.21.1.3059.1.
32. Finocchietti S, Cappagli G, Porquis LB et al. Evaluation of the Audio Bracelet for Blind Interaction for improving mobility and spatial cognition in early blind children - A pilot study, 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Milan, Italy, 2015, 7998-8001. doi: 10.1109/embc.2015.7320248.
33. Chebat D, Schneider F, Ptito M. Spatial competence and brain plasticity in congenital blindness via sensory substitution devices. *Front Neurosci*. 2020; 14: 815. doi: 10.3389/fnins.2020.00815.
34. Cascaes SF, Valdivia ABA, da Rosa IR et al. Evaluation lists and scales for the quality of scientific studies. *Re Cuba Inf Cienc Salud*. 2013; 24 (3): 295-312.
35. Millar S. The utilization of external and movement cues in simple spatial tasks by blind and sighted children. *Perception*. 1979; 8 (1): 11-20. doi: 10.1068/p080011
36. Finocchietti S, Cappagli G, Giammari G et al. Test-retest reliability of BSP, a battery of tests for assessing spatial cognition in visually impaired children. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0212006. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212006>
37. Bakke HA, Cavalcante WA, de Oliveira IS et al. Assessment of motor skills in children with visual impairment: a systematic and integrative review. *Clin Med Insights Pediatr*. 2019; 13: 1179556519838287. doi: <https://doi.org/10.1177/1179556519838287>.
38. Metgud D, Honap R. Relationship of static balance with fundamental motor skills in children with visual impairments: A cross-sectional study. *Indian Journal of Health Sciences and Biomedical Research (KLEU)*. 2016; 9 (1): 67-70. doi: <https://doi.org/10.4103/2349-5006.183680>.
39. Lucenti de Souza, Guarnieri C. Interaction among children with special needs in free-play situations: possibilities of development. Published in *Psicol Reflex Crit*. 2008; 21 (3): 383-391. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-79722008000300006>
40. Levtzion-Korach O, Tennenbaum A, Schnitzer R, Ornoy A. Early motor development of blind children. *J Paediatr Child Health*. 2000; 36 (3): 226-229. doi: 10.1046/J.1440-1754.2000.00501.X.
41. Brambring M. Divergent development of gross motor skills in children who are blind or sighted. *Journal of Visual Impairment & Blindness*. 2006; Vol. 10 issue: 10 pp620-634. doi: 10.1177/0145482X0610001014
42. Pereira LM. Conceptos espaciales y rendimiento del equilibrio: aprendizaje motor en niños ciegos y con discapacidad visual. *Revista de discapacidad visual y ceguera*. 1990; 84 (3): 109-111. doi: <https://doi.org/10.1177/0145482X9008400302>
43. O'Connell M, Lieberman L, Petersen S. The use of tactile modeling and physical guidance as instructional strategies in physical activity for children who are blind. *Journal of Visual Impairment & Blindness*. 2006; 100 (8): 471-477. doi: 10.1177/0145482X061000804.
44. Brambring M. Motor activity in children who are blind or partially. *Visual Impairment Research*. 2001; 3 (1): 41-51 doi: 10.1076/VIMR.3.1.41.4415.
45. Hug X, Arias C. Desarrollo infantil temprano y localización auditiva en niños ciegos, una revisión. *Univ Psychol*. 2014; 13 (1). doi: 10.11144/Javeriana.UPSY13-1.dilt.
46. Ashmead DH, Hill EW, Talor CR. Obstacle perception by congenitally blind children. *Percept Psychophys*. 1989; 46 (5): 425-433. doi: 10.3758/BF03210857
47. Timney B, Humphrey K et al. Spatial knowledge in blind and sighted children. *Journal of experimental child psychology*. 1995; 59: 211-233. doi: 101006/JECP.1995.1010
48. Cappagli G, Gori M. Auditory spatial localization: developmental delay in children with visual impairments. *Res Dev Disabil*. 2016; 53-54: 391-398. doi: 10.1016/j.ridd.2016.02.019.
49. Bei E, Oiberman A et al. Strategies of blind children to achieve cognitive development. A qualitative study. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 1; 116 (3) e: 378-384. doi: 105546/aap.2018.eng.e378.
50. Roselló A, Baute B, Rios M et al. Estimulación temprana en niños con baja visión. *Rev Haban Cienc Med*. 2013; 12 (4). ISSN 1729-519X.
51. Peralta F, Narbona J. Deficiencia visual en el niño. *Serv Pub Univ Navarra*. 2002; 2: 35-52. ISSN: 1578-7001.
52. Lafuente MA. Atención temprana a niños con ceguera o deficiencia visual. Madrid:ONCE. 2000, 11-129. ISBN: 84-484-0235-9 Texto tomado de: <http://foal.once.org/FOAL/Biblioteca/ATENCIÓN%20TEMPRANA%20A%20NIÑOS%20CON%20DEFICIENCIA%20VISUAL.rtf>

53. Peralta F, Narbona J. Deficiencia visual en el niño. Servicio de publicaciones de la universidad de Navarra. 2002; 2: 35-52. ISSN: 1578-7001
54. Reimer AM, Cox RFA, Nijhuis-Van del Sanden MWG, Boonstra FN. Improvement of fine motor skills in children with visual impairment: an explorative study. *Res Dev Disabil*. 2011; 32 (5): 1924-1933. doi: 10.1016/J.RIDD.2011.03.023.

Bibliografía

- Enver VF. La revisión bibliográfica. *Revista de Enfermería*. 2019; doi: <https://dx.doi.org/10.4321/S1988-348X2015000200002>
- Godoy-Cumillaf A, Bruneau-Chávez J, Fuentes-Merino P et al. Reference values for fitness level and gross motor skills of 4-6-year-old chilean children. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 797. doi: 10.3390/ijerph17030797.
- Houwen S, Visscher C, Hartman E, Lemmink KA. Gross motor skills and sports participation of children with visual impairments. *Res Q Exerc Sport*. 2007; 78 (2): 16-23. doi: 10.1080/02701367.2007.10599399.
- Moraga J, Manterola C, Cartes-Velasquez R et al. Instrucciones para la utilización de la escala MINCIR para valorar la calidad metodológica de estudios de terapia. *Int J Morphol*. 2014; 32 (1): 294-298. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022014000100047>
- Peña B. Proyecto de indagación, La revisión bibliográfica. Facultad de psicología. 2010, 1-12.
- Viciano GV, Cano GL. Importancia de la motricidad para el desarrollo integral del niño en la etapa de educación infantil. *Revista Digital de educación física*. 2017; 8 (47): 89-105. ISSN: 1989-8304

Animal models of pain in the study of fibromyalgia

Modelos animales de dolor para el estudio de la fibromialgia

José Luis Cortes-Altamirano,^{*,†} Samuel Reyes-Long,^{*}
 Abril Morraz-Varela,^{*} Herlinda Bonilla-Jaime,[§] Erandi Aguilera-Quevedo,[¶]
 Elizabeth Herrera-López,[‡] Alfonso Alfaro-Rodríguez^{*}

Keywords:

fibromyalgia, animal models, pain, stress, anxiety, depression.

Palabras clave:

fibromialgia, modelos animales, dolor, estrés, ansiedad, depresión.

Abstract

Fibromyalgia (FM) is a chronic and diffuse type of musculoskeletal pain of non-articular origin. It is characterized by the combination of several symptoms, mainly by the subjective presence of generalized pain, fatigue, morning stiffness and sleep disturbance. The etiology of the disease is multifactorial and nowadays continues to be the subject of study by many research groups. On the other hand, due to the complexity of the disease, the implementation of animal models has been proposed, however, choosing the appropriate animal model that meets the characteristics of the symptoms of the disease has generated discrepancies among researchers. For this reason, the objective of this review is to analyze the animal models of pain for the study of fibromyalgia. Search strategies were developed for each database consulted: PubMed, the Web of Science and Embase. The search strategy was carried out using the keywords «fibromyalgia, pain, animal models of pain, generalized pain, chronic pain, neuropathic pain». Pain models were analyzed. The models that are mainly based on pain, whether chronic or neuropathic, are the ones that possess more similarities to the pathology, however, it is not possible to evaluate the emotional component of it, and it is such an important part of the symptoms of fibromyalgia. The complexity of the symptomatology of the disease generates limitations in animal models of pain. The development of experimental designs with animal models of pain for the study of fibromyalgia must consider the limitations analyzed in this review.

Resumen

La fibromialgia (FM) es un tipo de dolor musculoesquelético crónico y difuso de origen no articular. Se caracteriza por la combinación de varios síntomas, principalmente por la presencia subjetiva de dolor generalizado, fatiga, rigidez matinal y alteración del sueño. La etiología de la enfermedad es multifactorial y en la actualidad continúa siendo objeto de estudio por parte de numerosos grupos de investigación. Por otro lado, debido a la complejidad de la enfermedad se ha planteado la implementación de modelos animales, sin embargo, elegir el modelo animal adecuado que cumpla con las características de los síntomas de la enfermedad ha generado discrepancias entre los investigadores. Por ello, el objetivo de esta revisión es analizar los modelos animales de dolor para el estudio de la fibromialgia. Se desarrollaron estrategias de búsqueda para cada base de datos consultada: PubMed, Web of Science y Embase. La estrategia de búsqueda se realizó con las palabras clave «fibromialgia, dolor, modelos animales de dolor, dolor generalizado, dolor crónico, dolor neuropático». Los modelos que se basan principalmente en el dolor, ya sea crónico o neuropático, son los que poseen más similitudes con la patología, sin embargo, no es posible evaluar el componente emocional de la misma, la cual es parte importante de los síntomas de la fibromialgia. La complejidad de la sintomatología de la enfermedad genera limitaciones en modelos animales de dolor. El desarrollo de diseños experimentales con modelos animales de dolor para el estudio de la fibromialgia debe considerar las limitaciones analizadas en esta revisión.

* Department of Basic Neurosciences, Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra», Secretaría de Salud. CDMX, Mexico.

† Department of Chiropractic, Universidad Estatal del Valle de Ecatepec. Ecatepec de Morelos, Estado de México, Mexico.

§ Department of Reproductive Biology, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa. CDMX, Mexico.

¶ Department of Experimental Biology, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa. CDMX, Mexico.

Correspondence:

Alfonso Alfaro-Rodríguez, MD

E-mail: alfa1360@yahoo.com.mx

Received: June 21, 2023

Accepted: November 16, 2023



How to cite: Cortes-Altamirano JL, Reyes-Long S, Morraz-Varela A, Bonilla-Jaime H, Aguilera-Quevedo E, Herrera-López E et al. Animal models of pain in the study of fibromyalgia. Invest Discapacidad. 2024; 10 (1): 76-87. <https://dx.doi.org/10.35366/113832>



INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) affects 5% of the population over 18 years. Its prevalence is 2-6% in general medical consultation, in the rheumatology consultation according to different authors it is 3.7-20% with an incidence of 3.9% in women between 20-40 years and 5.8% between 40-60 years.¹ The name of fibromyalgia derives from: «FIBERS» = soft tissues of the body, «MIOS» = muscles and «ALGIA» = pain, thus, «musculoskeletal pain». To this definition, we can add, «chronically generalized and of unknown cause». Years ago, this process was recognized by the name of fibrositis, however, it has not been shown that there is peripheral inflammation, which is why the current name of fibromyalgia has been adopted.²

A large proportion of patients present other pathologies associated to FM, such as irritable bowel syndrome, predominantly posterior tension headaches, Raynaud's phenomenon, paresthesia in the upper limbs, and sensation of swelling or swelling in the hands as FM evolves.²

Many animal models have been proposed for the study of fibromyalgia. However, these have focused only on some of the symptoms presented in this pathology, without considering the symptoms in general, which is a very complex task since it ranges from emotional manifestations to physical discomfort that causes pain generalized not focused. Hence the main objective of this review is to analyze the animal models of pain, and to point their strengths and weaknesses in relation to the study of this pathology.

SEARCH AND SELECTION STRATEGY OF STUDIES

Search strategies were developed for each database consulted: PubMed, the Web of Science and Embase. The search strategy was carried out using the indexing of MeSH (Medical Subject Headings) terms, combined with Boolean logical operators. In the first search, the keywords «fibromyalgia, animal models, pain». Only original articles written in English and Spanish were included to analyze the animal models of fibromyalgia. A manual inspection of the reference lists of all articles was carried out to ensure the inclusion of important citations. The systematic and comprehensive search of the literature was carried out independently by two researchers that evaluated each abstract and full article, when discrepancies occurred, both researchers reached a consensus. The inclusion criteria were the following: a) original articles that analyzed fibromyalgia

related to pain in animal models, b) original articles that analyzed fibromyalgia related to neuropathic pain in animal models, c) original articles that analyzed fibromyalgia related to chronic pain in animal models.

ETHICAL CONSIDERATIONS FOR THE USE OF ANIMAL MODELS

It is vitally important to know the ethical considerations for the proper use and care of laboratory animals that is why during the development of all research involving animals, the biological, environmental, health and ethological conditions must be met required to develop, live healthy and express their normal behavior as a laboratory animal. Likewise, international guidelines for the study of pain with animal models should be considered, such as: ethical standards for investigation of experimental pain in animals; animal pain scales in public policy; ethical decision making about animal experiments.³ In addition to consulting the Guide for the Care and Use of Experimental Animals.⁴

DESCRIPTION OF THE ANIMAL MODELS OF PAIN

Among the animal models that have been proposed for the study of fibromyalgia, the pain models stand out because they involve the most relevant symptoms of the disease.

In scientific research regarding pain, animal models have obvious advantages over humans regarding to control of genetic factors, environmental factors, safety, management, economics, etc. At the central nervous system level, animal models offer precise neurochemistry and neuroanatomy, as well as excellent temporal and spatial resolution and direct recording of electrophysiology.⁵ There are models that due to their nature cannot be carried out in humans for example, it is partial denervation, peripheral nerve ligation,⁶ ligation of a part of a large peripheral nerve,⁷ or ligation of a complete spinal segmental nerve⁸ are common techniques to simulate a mixture of intact and damaged fibers.

Research on pain in fibromyalgia is essential for new clinically relevant aspects of the mechanisms of nociception or new pharmacological treatments are to be known. Nowadays, many investigations have been generated with different objectives related to pain in animal models, in which painful stimuli (thermal, chemical, mechanical) have been applied with instruments, equipment or validated and standardized

tests (withdrawal of the tail, «tail flick», «hot plate», formalin, carrageenan, etc.).

The pain models most used in animal research are divided depending on the nature of the stimulus, there are four types of painful stimuli, which are: electrical, thermal, chemical, and mechanical. These stimuli can be generated by different methods or techniques. What results in different tests; electric shock in the tail area; hot plate and tail flick are part of the tests with thermal stimulus; formalin and carrageenan are produced by chemical stimuli; foot or tail pressure model generates a mechanical stimulus to the foot or tail.

Experimental studies in conscious animals are called «behavioral studies» which means that all responses, however minimal they may be, are of importance and are part of an animal's behavioral repertoire. The behavioral tests used to study nociception constitute «entry-exit» systems.⁹ As a result, when describing these tests, the characteristics of the input (the applied stimulus) and the output (the animal's reaction) must be specified. In animal models, the use of appropriate stimuli to provoke the painful sensation must be quantifiable and reproducible.^{10,11}

Electrical stimulation

Electrical stimuli can be generated by subcutaneous electrodes in the rat or mouse tail.¹² When the electrical stimulus is applied a series of behaviors appear successively; a reflex tail movement, vocalization at the time of stimulation, and then vocalization that continues beyond the period of stimulation («post-shock vocalization»). These responses are organized hierarchically; they depend on the different levels of integration of the nociceptive signal in the central nervous system: the spinal cord, the brainstem, and the thalamus.

The application of electrical stimuli has the advantage of being quantifiable, reproducible, non-invasive and of producing synchronized afferent signals. However, it also has serious disadvantages: first, electrical stimuli are not a kind of natural stimuli like those encountered by an animal in its normal environment. More importantly, strong electrical stimuli non-differentially excite all peripheral fibers, including large diameter fibers, which are not directly involved in nociception, as well as fine fibers A and C, which mediate sensations of cold and heat as well as nociceptive information.⁹

The electrical stimulus directly activates peripheral nociceptors through chemical mediators such as

cysteic acid, homocysteic acid, N-acetyl aspartyl glutamate, aspartate and glutamate, the latter being an agonist of all receptors for amino acids and is responsible for rapid nociceptive transmission. These mediators convert the stimulus into action potentials which travel through the A fibers. These fibers conduct short latency pain signals that require rapid responses. Subsequently, the afferent fibers synapse on dynamic range interneurons at the level of laminae V, VI, II and IV of the dorsal horn of the spinal cord, releasing somatostatin and ATP, the axons of the dorsal horn neurons are responsible for sending the stimulus through the ascending path of the spinothalamic fasciculus, which leaves the antero-lateral contra-lateral quadrant that collects nociceptive stimuli towards the ventro-postero-lateral pathway of the thalamus, in this area catecholamines such as serotonin, GABA, glycine participate as neuromodulator these neurons subsequently the stimulus is projected to the cortex where the pain is properly encoded to generate a response. This stimulus depends on the voltage to cause pain or analgesia, in fibromyalgia this pain model could not be adequate due to the temporality of the stimulus (*Figure 1*).

Thermal stimulus

The «hot plate» is a model that uses thermal stimulation, the painful behavior of this model is the reaction time of the animal; it is placed in a cylindrical space with open ends with a floor formed by a metal plate that is heated with a thermostat or a boiling liquid,^{13,14} when it is automated, this model presents a great advantage. However, the animal also shows more behaviors during the test (limb licking, vocalization, urination, jumping, etc.) these are considered supraspinal integrated responses that could be a disadvantage if a single behavior is to be recorded.

The specificity and sensitivity of the test can be increased by measuring the reaction time of the first evoked behavior regardless of whether it is paw licking or jumping,¹⁵ or by lowering the temperature.¹⁶ The behavior is relatively stereotyped in the mouse, but it is more complex in the rat, which sniffs, licks its front legs, licks its back legs, straightens, kicks, starts and stops washing, among other things. These behaviors have been labeled «chaotic defensive movements»¹⁷ Espejo and Mir,¹⁸ identified and described 12 different behaviors, there are so many of these behaviors that sometimes some of them

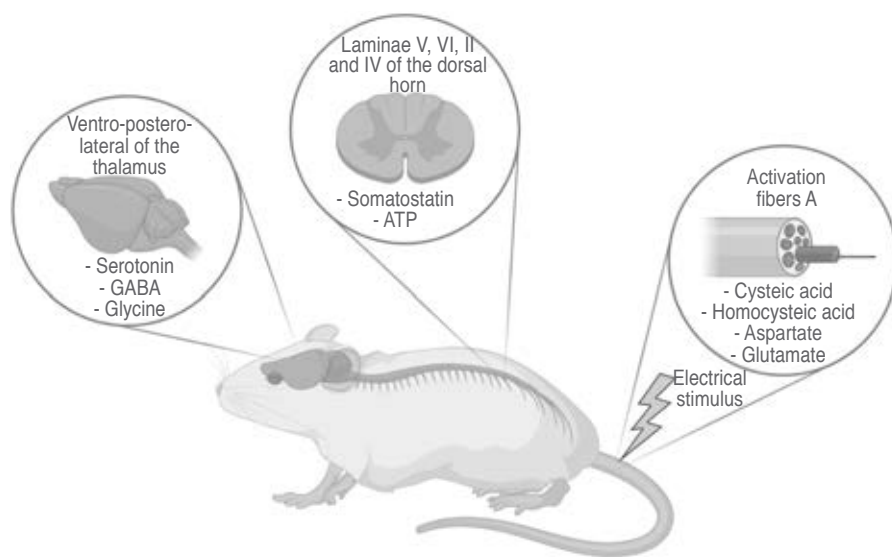


Figure 1: The electrical stimulus directly activates peripheral nociceptors through chemical mediators such as cysteic acid, homocysteic acid, N-acetyl aspartyl glutamate, aspartate and glutamate, the latter being an agonist of all receptors for amino acids and is responsible for rapid nociceptive transmission. These mediators convert the stimulus into action potentials which travel through the A fibers. These fibers conduct short latency pain signals that require rapid responses. Subsequently, the afferent fibers synapse on dynamic range interneurons at the level of laminae V, VI, II and IV of the dorsal horn of the spinal cord, releasing somatostatin and ATP, the axons of the dorsal horn neurons are responsible for sending the stimulus through the ascending path of the spinothalamic fasciculus, which leaves the antero-lateral contra-lateral quadrant that collects nociceptive stimuli towards the ventro-postero-lateral pathway of the thalamus, in this area catecholamines such as serotonin, GABA, glycine participate as neuromodulator these neurons subsequently the stimulus is projected to the cortex where the pain is properly encoded to generate a response. This stimulus depends on the voltage to cause pain or analgesia, in fibromyalgia this pain model could not be adequate due to the temporality of the stimulus.

are difficult to observe. Furthermore, this test is very susceptible to learning phenomena, which result in a progressive shortening of the jump reaction time accompanied by the disappearance of the licking behavior.¹⁷ Therefore, the animal may lick the paws and then jump during the first test, but it will jump almost immediately, certainly with a much shorter reaction time, during the subsequent tests.¹⁹ The «tail flick» is a standardized and widely validated test. This test uses a thermal light beam on the animal's tail that generates a painful sensation. The advantage of this model is that the registration is automated and evaluates the time it takes the animal to withdraw its tail before the stimulus, a disadvantage is the reaction time, because this time is different depending on the area where the stimulus is used. This test is an extremely simplified version of the method used in human subjects by Hardy et al.²⁰ The application of thermal radiation to an animal's tail causes the tail to be pulled back by a brief and vigorous movement.^{21,22}

It is the reaction time of this movement that is recorded (often referred to as «tail movement latency»), this is accomplished by starting a timer at the same time as the heat source is applied. An increase in the reaction time is interpreted as an analgesic effect. It is advisable not to prolong the exposure to radiant heat for more than 10 to 20 seconds, otherwise the skin may burn. Thermal stimulation is more selective in the way it stimulates skin receptors. For this reason, specific categories of peripheral axons can be excited, including heat-sensitive and nociceptive fibers. However, the low caloric power has always been a limitation of this method due to the asynchronous activation of peripheral and central neurons.

The thermal stimulus directly activates the polymodal peripheral nociceptors, the stimulus travels through the C fibers, these fibers sense burning pain stimuli and have greater latency. The stimulus reaches the primary afference generating the first synapsis, activating substance P and catecholamines, such as

norepinephrine that acts only on the nociceptors that have been excited, and not on those intact. These fibers synapse on specific medullary interneurons at the level of laminae I, II, IV and V of the dorsal horn of the spinal cord, the axons of the neurons of the dorsal horn are responsible for sending the stimulus through the ascending pathway of the spinal fasciculus thalamic, which leaves the antero-lateral contra-lateral quadrant that collects nociceptive stimuli towards the ventro-postero-lateral path of the thalamus, in this area serotonin participates as a neuromodulator these neurons subsequently project the stimulus to the cortex where it is encoded pain itself to generate a response. In fibromyalgia, a generalized pain can be reported or in a specific place, likewise, a burning pain is reported, due to the signaling route, a thermal pain model could be chosen if one wanted to study an acute temporality of pain in fibromyalgia (*Figure 2*).

Chemical stimulus

The formalin test is a model of persistent pain, it is divided into two phases; the acute phase and the tonic phase are evaluated by administering 1% formalin in the animal's leg, this administration generates a painful behavior in the animal (shaking of the paw to which the formalin was administered) that is recorded during a period of time, this model is very easy to carry out, however, it is necessary to take into account that the experience of the person who is going to register the painful behavior is crucial for the correct registry. Regarding the carrageenan test, it is an inflammatory pain model that evaluates the degree of inflammation of the limb to which the chemical stimulus was administered, it is a model very easy to apply and to record, it is widely used in many lines of research.²³

The formalin test is a model of persistent pain. In this test, the first stage reflects acute nociceptive pain

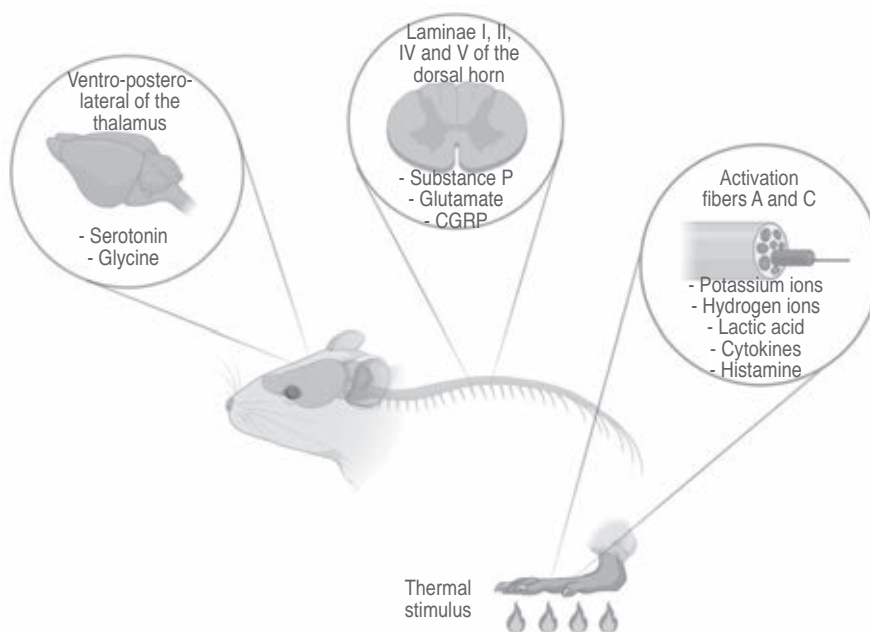


Figure 2: The thermal stimulus directly activates the polymodal peripheral nociceptors, the stimulus travels through the C fibers, these fibers inform about burning pain sensations and have greater latency. The stimulus reaches the primary afference generating the first synapsis, activating substance P and catecholamines, such as norepinephrine that acts only on the nociceptors that have been excited, and not on those intact. These fibers synapse on specific medullary interneurons at the level of laminae I, II, IV and V of the dorsal horn of the spinal cord, the axons of the neurons of the dorsal horn are responsible for sending the stimulus through the ascending pathway of the spinal fasciculus. thalamic, which leaves the antero-lateral contra-lateral quadrant that collects nociceptive stimuli towards the ventro-postero-lateral pathway of the thalamus, in this area serotonin participates as a neuromodulator these neurons subsequently project the stimulus to the cortex where it is encoded pain itself to generate a response. In fibromyalgia, a generalized pain can be reported or in a specific place, likewise, a burning pain is reported, due to the signaling route, a thermal pain model could be chosen if one wanted to study an acute temporality of pain in fibromyalgia.

due to chemical irritation from subcutaneous formalin and the second stage reflects persistent pain. One of its strong points is that it presents a series of signs that can be quantitatively measured and thus, analgesic compounds can be tested in this model. This can be assessed from a postural parameter, protective positions of the affected limb, through active work to alleviate it, such as licking of the affected area or a reflex parameter, such as shaking of the limb. One of the technical drawbacks of this test is that it has an observation period of one hour for each animal and requires great concentration and patience on the part of the researcher. For this reason, attempts have been made to mechanize this task through a computerized assessment by analyzing nociceptive behaviors and motor activity by processing the images recorded by a video camera.²⁴⁻²⁶

The stimulus provided by the subcutaneous injection of formalin is persistent, inducing a behavioral response with a duration of 1 h, unlike tests with mechanical stimuli such as the «tail flick» or «hot plate», the long-lasting stimulus of the formalin test facilitates the observation of feedback modulation and the role of endogenous pain regulation systems, such as opioid and monoaminergic systems.²⁷

Carrageenan test is a plantar edema model induced by the administration of carrageenan and is considered as an excellent model of inflammatory pain. A series of complex reactions occurs involving multiple mediators, including histamine, serotonin, metabolites of arachidonic acid via cyclooxygenase, cytokines, neuropeptides. This test can be measured in phases; the non-phagocytic phase begins in the first 60 minutes after carrageenan injection, is characterized by mast cells, cytoplasmic and organelle damage to endothelial cells of blood vessels, as well as expression of interleukin 1 that attracts phagocytes to the site of irritation, an important element in this phase is the increase in substance P. Then the phagocytic phase begins.²⁸

Radhakrishnan et al.²⁹ injected intramuscular carrageenan into unilateral or bilateral triceps of rats, causing muscular hyperalgesia. On the other hand, Sluka et al.³⁰ provided two intramuscular doses of low pH or pH 4 of acidic saline solution in the gastrocnemius muscle, causing lasting generalized musculoskeletal pain, being these models of the first to treat muscle pain.

Suárez Roca et al.³¹ proposed the chronic muscle pain syndrome model. With the forced swimming test (forced swimming test), and carrageenan. But the

development of one of the most used models was carried out by Nagakura et al.³² which consisted of a subcutaneous injection of reserpine dissolved in glacial acetic acid, 1 mL/kg for three consecutive days. By means of electrophysiological tests, they determined several altered parameters. Although this model has been widely used, in 2010, Dr. Gordon Munro made some criticisms of the model proposed by Nagakura and his colleagues in 2009. These criticisms referred to the following aspects: The researcher did not consider the following aspects: pain measurements were only performed in the gastrocnemius muscle and the sole of the right hind leg of the rats, without considering that the discomfort is generalized, in addition, the tests were insufficient to ensure that the animals have fibromyalgia. It should be noted that in the study by Nagakura et al. They only used male rats and the prevalence shows us that it is higher in the female gender, which is why it is criticized that they did not use female rats.³³

Chemical stimulation involves the administration of agents that cause pain, representing a form of slow, or even very slow, stimulation. In this sense, chemical stimuli are progressive, long lasting, and unavoidable once applied. Its main disadvantages consist in the moment of recording the behavior since it takes personnel with too much experience to discern between the animal's own behavior and a painful behavior.

The chemical stimulus activates peripheral chemoreceptors through mediators such as prostaglandins, prostacyclins, leukotrienes, thromboxanes are pain producers and mediators in inflammation, they are substances that enhance secondary pain and sensitize receptors developing hyperalgesia. Likewise, bradykinin is present in injured tissues with a great capacity to produce pain. It activates nociceptors through phospholipase C (increases intracellular calcium and depolarizes them), and sensitizes them through phospholipase A2 (through the synthesis of PG E2). This type of stimulus travels through the C fibers with a slow conduction speed of 0.4 to 2 m/s. The stimulus reaches the primary afference generating the first synapsis, mediated by calcitonin and the calcitonin gene (CGRP), calcitonin is a polypeptide that is normally found in the brain and its spinal administration produces analgesia. CGRP is involved in pain transmission, is synthesized in spinal ganglia neurons and is released in the posterior horn in areas I, II, and V, increasing the release and effect of substance P and glutamate. In the same

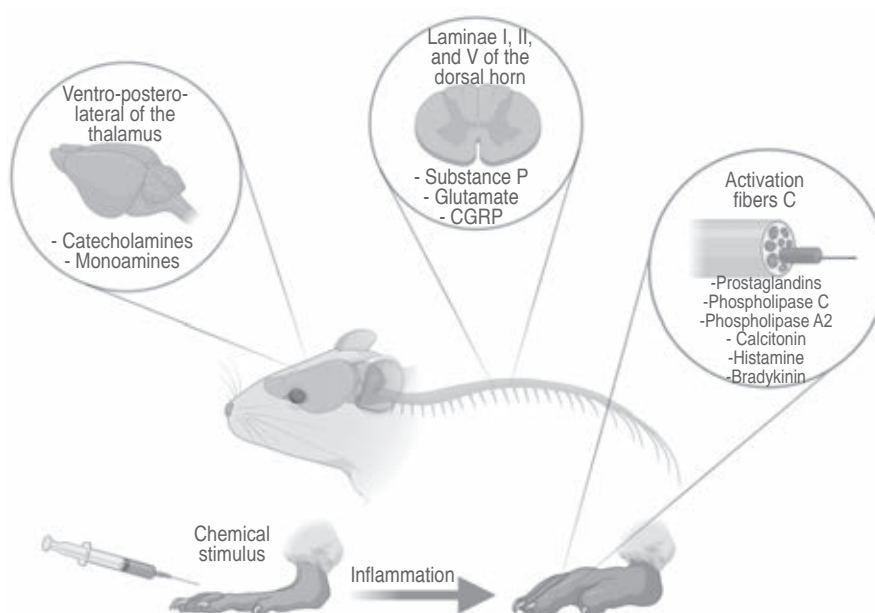


Figure 3: The chemical stimulus activates peripheral chemoceptors through mediators such as prostaglandins, prostacyclins, leukotrienes, thromboxanes are pain producers and mediators in inflammation, they are substances that enhance secondary pain and sensitize receptors developing hyperalgesia. Likewise, bradykinin is present in injured tissues with a great capacity to produce pain. It activates nociceptors through phospholipase C (increases intracellular calcium and depolarizes them) and sensitizes them through phospholipase A2 (through the synthesis of PG E2). This type of stimulus travels through the C fibers with a slow conduction speed of 0.4 to 2 m/s. The stimulus reaches the primary afference generating the first synapsis, mediated by calcitonin and the calcitonin gene (CGRP), calcitonin is a polypeptide that is normally found in the brain and its spinal administration produces analgesia. CGRP is involved in pain transmission, is synthesized in spinal ganglia neurons, and is released in the posterior horn in areas I, II, and V, increasing the release and effect of substance P and glutamate. In the same way as electrical and thermal stimuli, the axons of the neurons of the dorsal horn are responsible for sending the stimulus through the ascending path of the spinothalamic fasciculus, which leaves the anterolateral contralateral quadrant that collects nociceptive stimuli. Towards the ventro-postero-lateral pathway of the thalamus, in this area catecholamines and monoamines participate as neuromodulators, these neurons subsequently project the stimulus to the cortex where pain is properly encoded to generate a response. This model could be the most suitable to be used in the study of pain in fibromyalgia, due to the presence of chemical mediators reported in patients with fibromyalgia and the persistence of pain in this model.

way as electrical and thermal stimuli, the axons of the neurons of the dorsal horn are responsible for sending the stimulus through the ascending path of the spinothalamic fasciculus, which leaves the anterolateral contralateral quadrant that collects nociceptive stimuli. towards the ventro-postero-lateral path of the thalamus, in this area catecholamines and monoamines participate as neuromodulators, these neurons subsequently project the stimulus to the cortex where the pain is properly encoded to generate a response. This model could be the most suitable to be used in the study of pain in fibromyalgia, due to the presence of chemical mediators reported in patients with fibromyalgia and the persistence of pain in this model (*Figure 3*).

Mechanical stimulus

The most common sites for applying nociceptive mechanical stimuli are the hind leg and the tail. Tests using constant pressure have been progressively abandoned for those applying gradually increasing pressure.³⁴ In the course of this test, the pressure of increasing intensity is applied to a pinpoint area of the hind leg or, much less frequently, to the tail. In practice, the leg or tail is jammed between a flat surface and a blunt tip mounted on a sprocket system with a slider that can be moved along a graduated beam.³⁵ These devices allow the application of increasing measurable pressures and the interruption of the test when the

threshold is reached. The measured parameter is the threshold (weight in grams) for the appearance of a certain behavior. When the pressure increases, you can see successively the reflex withdrawal of the paw, a more complex movement by which the animal tries to release its trapped limb, then a kind of struggle, and finally a vocal reaction. The disadvantages of this test are mainly based on (I) how complicated it is to measure the intensity of the stimulus with precision, (II) the repetition of the mechanical stimulus can produce a decrease or on the contrary an increase in the sensitivity of the stimulated part of the body. Body, (III) the need to apply relatively high pressures, which explains the weak sensitivity of the method and (IV) a high variability of the responses.

Finally, the responses produced by noxious mechanical stimuli are classified according to the intensity and/or duration of the stimulus, from reflexes to vocalizations and finally complex motor behaviors. One of the great advantages is that the stimulus stops as soon as a response is obtained, however, it has the disadvantage of activating low-threshold mechanoreceptors as well as nociceptors. Consequently, the stimulus is not specific. There are also technical difficulties in applying mechanical stimuli, especially in freely moving animals. On the other hand, the observed reactions cover a very wide spectrum that goes from the most elementary reflexes to much more compound behaviors (flight, avoidance). In almost all cases, what is monitored is a motor response; vegetative responses are considered only occasionally.⁵

The mechanical stimulus activates peripheral mechanoreceptors that convert this stimulus into action potentials, which travel through the C fibers. These fibers are the largest group and transmit the stimulus with the highest latency. The activation of these nociceptors is through mediators such as prostaglandins, prostacyclins, leukotrienes and thromboxanes. The stimulus reaches the primary afference generating the first synapsis, activating neurotransmitters such as substance P and the calcitonin gene (CGRP) in dynamic range interneurons at the level of laminae V, VI, II, and IV of the dorsal horn of the spinal cord, the axons of the neurons of the dorsal horn are responsible for sending the stimulus through the supraspinal to the ventro-postero-lateral area of the thalamus, this area participates in the transmission of information and analysis of stimuli in relation to the duration, intensity and location. The modulation of pain at the supraspinal level is

through serotonin, glycine and other catecholamines, subsequently the stimulus is projected to the cortex where the pain is properly encoded to generate a response. Mechanical stimulation could be used to analyze pain in fibromyalgia due to the chemical measures involved for pain modulation in this model, however, due to the short latency, discrepancies in the results could be generated (*Figure 4*).

DISCUSSION

Fibromyalgia diagnosis is not that easy, due to the various symptoms it presents, thus, it has been considered a complex and controversial pathology that is triggered by various factors, mainly stress and physical and emotional trauma.^{30,36} It occurs mainly in women than in men and its worldwide prevalence is 2 to 3%.³⁷ Other symptoms such as pronounced fatigue, sleep disorders and psychological disorders (depression and/or anxiety) have been associated.³⁸ Where depression and anxiety are among the comorbidities that commonly occur in these patients with a prevalence ranging between 20 and 80% and between 13 and 64%, respectively.³⁹

Due to the complexity of this pathology and since there is no well-defined etiology, the use and validity of animal models still faces various difficulties, since to generate an animal model of fibromyalgia, chronic pain has been taken as the main symptom, especially if it includes generalized sensitivity. But if we consider that this pathology is triggered or aggravated by multiple physical and/or emotional stressors, such as infections or emotional and physical trauma, the research in models that take only one of the symptoms of this pathology into account, would remain incomplete.^{30,36}

However, the models that are mainly based on pain, whether chronic or neuropathic, in many cases they do not consider the emotional aspect as an important part of the symptoms of the disease. Therefore, other models have been developed which address anxiety-depressive aspects employing antidepressant drugs where depression-like behaviors are addressed from the depletion of biogenic amines through the systemic administration of reserpine.³² But the question arises again, whether more importance should be given to the emotional or the physical component. The most obvious case is from Liu et al.⁴⁰ who proposed the model of chronic generalized musculoskeletal pain induced by repeated intramuscular acid injections in rodents, where, according to the authors, the conditions are closer to those in fibromyalgia are

replicated. But the evaluation of the consequences of anxiety and depression is pending. On the other hand, anxiety-depressive models have been generated that are mainly based on stress caused by intermittent cold stimuli or repeated cold stress,⁴¹ the unpredictable sound stress model,^{42,43} or sub chronic swimming stress that induces generalized chronic pain.⁴⁴ Recently an interesting approach has been to evaluate the IgG of fibromyalgia patients in animal models,⁴⁵ this approach could also be applied to other molecules that could be participating in both the nociceptive and the emotional components.

In the present work, the different types of animal models of pain for the study of fibromyalgia have been analyzed. However, we cannot put aside the relationship between pain and emotional/cognitive alterations. Taking stress as one of the main symptoms of fibromyalgia patients, Khasar et al.⁴¹ devised the

DCG model, which consists of inducing stress through unpredictable sounds. Furuta et al.⁴⁶ devised the FMS model, SVI/CI, with an intramuscular injection of HCl, pH 4 bilaterally in the gluteal muscles and an injection of intravesical polyethylene catheter + saline + 1% lidocaine. Green et al.⁴¹ proposed the model of FMS, SVI, anxiety, and temporomandibular disorder. That caused stress through unpredictable sounds and stress through avoidance of water. In addition to stress, he evaluated nociception, by means of the forced swimming test (forced swimming test), using intramuscular carrageenan to cause pain. These models were used for the study of fibromyalgia, however, the authors report limitations in the models due to the complexity of the symptoms.

Although, as has been presented throughout the text, this direct correlation is not necessarily present, since as mentioned above, some observations suggest

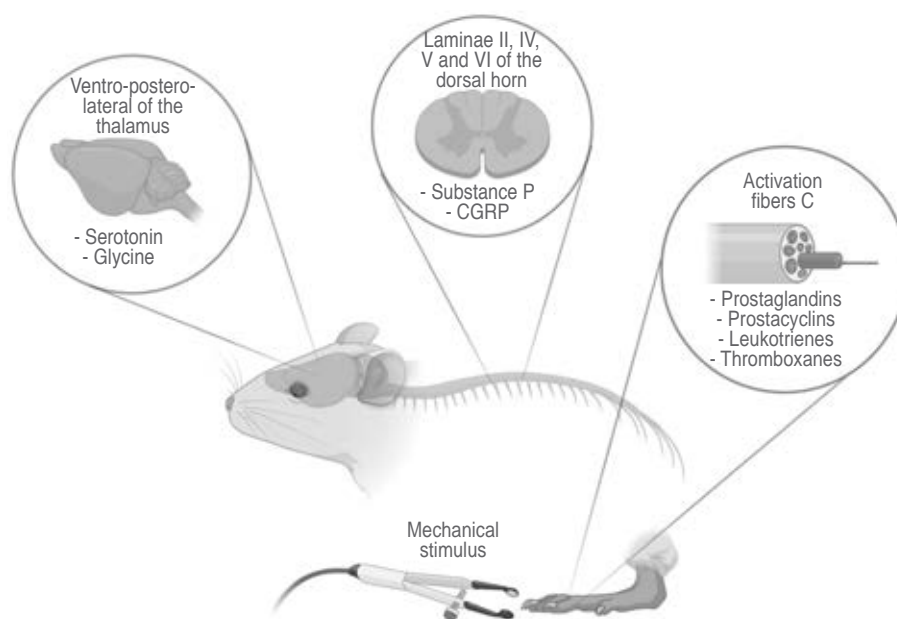


Figure 4: The mechanical stimulus activates peripheral mechanoreceptors that convert this stimulus into action potentials, which travel through the C fibers. These fibers are the largest group and transmit the stimulus with the highest latency. The activation of these nociceptors is through mediators such as: prostaglandins, prostacyclins, leukotrienes and thromboxanes. The stimulus reaches the primary afference generating the first synapsis, activating neurotransmitters such as substance P and the calcitonin gene (CGRP) in dynamic range interneurons at the level of laminae V, VI, II and IV of the dorsal horn of the spinal cord, the axons of the neurons of the dorsal horn are responsible for sending the stimulus through the supraspinal to the ventro-postero-lateral area of the thalamus, this area participates in the transmission of information and analysis of stimuli in relation to the duration, intensity and location. The modulation of pain at the supraspinal level is through serotonin, glycine and other catecholamines, subsequently the stimulus is projected to the cortex where the pain is properly encoded to generate a response. Mechanical stimulation could be used to analyze pain in fibromyalgia due to the chemical measures involved for pain modulation in this model, however, due to the short latency, discrepancies in the results could be generated.

a temporal dissociation and partially independent mechanisms between these aspects of chronic pain and anxiety-depressive disorders, thus, mechanisms that trigger the different symptoms present in fibromyalgia make it a multifactorial process.

It should be noted that not all patients with chronic pain have mood disorders, therefore, for us to understand the interaction and coexistence of pain and mood disorders, it would be essential to develop studies on said resilience/susceptibility in animal models. At the same time, it is necessary to develop alternative tests to behavioral ones, such as neuroimaging or biochemical biomarkers, to better characterize the anxiety-depressive consequences of chronic pain.

In this context, the development of experimental designs that do not take these comorbidities into account in a single model can be taken as a limitation of the studies.

Although there may be some imperfections or limitations of the animal models, they have provided very useful information to understand the mechanisms that are involved in the main symptoms of this pathology. In the future, studies of a transitional nature should be carried out to combine the results obtained in the different models in order to be able to develop pharmacological, psychological, social interaction therapies and what is new in gene therapies.

PERSPECTIVE

Future studies should consider the comorbidities that accompany fibromyalgia, either as added symptoms or as a consequence of the pain that develops during the evolution of this pathology. Patients with pain experience disability, anxiety, depression, cognitive dysfunction, sleep disturbances, loss of libido, social isolation, and any other symptoms that could be generated in animal models. The need for a greater understanding of the fundamental physiology underlying pain will persist as long as the treatment of patients with acute/chronic/neuropathic pain remains relatively ineffective. In the area of scientific research, we do not see any scenario in the short or medium term in which real advances are possible without the participation of animal models. That said, we believe that the combination of human studies together with studies in animal models is increasingly relevant and leads us to a much more specific, homogeneous, and translatable knowledge than

has been the case so far. Therefore, we believe that the time has come for true cross-national research on fibromyalgia.

CONCLUSION

Fibromyalgia has not yet been fully explored with the purpose of making an exclusive model of it. The knowledge acquired in this range of models makes us go deeper into the knowledge of this disease that every day increases in the world population, so every effort made to develop adequate treatments brings us closer to a better comprehensive treatment. Despite the lack of more multicenter studies, the progress made leads us to improve the quality of life of patients who suffer from it.

References

1. Clauw D, Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Shoenfeld Y. Is fibromyalgia an autoimmune disorder? *Autoimmun Rev.* 2023; 25: 103424.
2. López M, Mingote J. Fibromyalgia. *Clínica y Salud.* 2008; 19 (3): 343-358.
3. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain.* 1983; 16 (2): 109-110.
4. Olfert ED, Cross BM, McWilliam AA. Guide for the care and use of experimental animals. *Can Council Anim Care.* 1993; 1: 1-211.
5. Bravo L, Llorca-Torrallba M, Suárez-Pereira I, Berrocoso E. Pain in neuropsychiatry: insights from animal models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 115: 96-115.
6. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain.* 1988; 33 (1): 87-107.
7. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain.* 1990; 43 (2): 205-218.
8. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathic produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain.* 1992; 50: 355-363.
9. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev.* 2001; 53 (4): 597-652.
10. Beecher HK. The measurement of pain: prototype for the quantitative study of subjective responses. *Pharmacol Rev.* 1957; 9 (1): 59-209.
11. Lineberry CG. Laboratory animals in pain research, in *methods in animal experimentation.* Vol. 6. New York: Academic Press; 1981. pp. 237-311.
12. Borszcz GS, Johnson CP, Fahey KA. Comparison of motor reflex and vocalization thresholds following systemically administered morphine, fentanyl, and

- diazepam in the rat: assessment of sensory and performance variables. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 49 (4): 827-834.
13. Eddy NB, Leimbach D. Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. *J Pharmacol Exp Ther.* 1953; 107 (3): 385-393.
 14. Bannon AW, MalMBERG AB. Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Curr Protoc Neurosci.* 2007; Chapter 8: Unit 8.9.
 15. Carter RB. Differentiating analgesic and non-analgesic drug activities on rat hot plate: effect of behavioral endpoint. *Pain.* 1991; 47: 211-220.
 16. Plone MA, Emerich DF, Lindner MD. Individual differences in the hot-plate test and effects of habituation on sensitivity to morphine. *Pain.* 1996; 66: 265-270.
 17. Knoll J, Kelemen K, Knoll B. Experimental studies on the higher nervous activity of animals. I. A method for the elaboration of a non-extinguishable conditioned reflex in the rat. *Acta Physiol Hung.* 1995; 8: 327-344.
 18. Espejo EF, Mir D. Structure of the rat's behaviour in the hot plate test. *Behav Brain Res.* 1993; 56 (2): 171-176.
 19. Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience.* 2012; 211: 39-50.
 20. Hardy JD, Wolff HG, Goodell H. Studies on pain. A new method for measuring pain threshold: observation on spatial summation of pain. *J Clin Invest.* 1940; 19: 649-657.
 21. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1941; 72: 74-79.
 22. Smith DL, D'Amour MC, D'Amour FE. The analgesic properties of certain drugs and drug combinations. *J Pharmacol Exp Ther.* 1943; 77: 184-193.
 23. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain.* 1977; 4: 161-174.
 24. Cortes-Altamirano JL, Reyes-Long S, Bonilla-Jaime H, Clavijo-Cornejo D, Vargas J, Bandala C et al. Acute administration of levetiracetam in tonic pain model modulates gene expression of 5HT1A and 5HT7 receptors in the thalamus of rats (*Rattus norvegicus*). *Mol Bio Rep.* 2020; 47 (5): 3389-3396.
 25. Abbott FV, Franklin KB, Westbrook RF. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. *Pain.* 1995; 60: 91-102.
 26. Abbott FV, Ocvirk R, Najafee R, Franklin KB. Improving the efficiency of the formalin test. *Pain.* 1999; 83: 561-569.
 27. Tjolsen A, Hole K. The effect of morphine on core and skin temperature in rats. *Neuroreport.* 1992; 3: 512-514.
 28. Garrido B, Bosch F, Garrido G, Hernández-Balmaseda I, Delgado-Hernández R, 2007. Modelos animales de dolor y electroacupuntura. *Rev Soc Esp Dolor* 2007;14(4): 296-306.
 29. Radhakrishnan R, Bement MK, Skyba D, Sluka KA, Kehl LJ. Models of muscle pain: carrageenan model and acidic saline model. *Curr Protoc Pharmacol.* 2004; Chapter 5: Unit 5.35.
 30. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience.* 2016; 338: 114-129.
 31. Suárez-Roca H, Quintero L, Arcaya JL, Maixner W, Rao SG. Stress-induced muscle and cutaneous hyperalgesia: differential effect of milnacipran. *Physiol Behav.* 2006; 88 (1-2): 82-87.
 32. Nagakura Y, Oe T, Aoki T, Matsuoka N. Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. *Pain.* 2009; 146: 26-33.
 33. Munro G. Comment on Biogenic amine depletion as a putative animal model of fibromyalgia. *Pain.* 2010; 148 (1): 172-173.
 34. Vinegar R, Truax JF, Selph JL, Johnston PR. New analgesic assay utilizing trypsin-induced hyperalgesia in the hind limb of the rat. *J Pharmacol Methods.* 1990; 23: 51-61.
 35. Green AF, Young PA, Godfrey EI. A comparison of heat and pressure analgesimetric methods in rats. *Br J Pharmacol.* 1951; 6: 572-585.
 36. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7 (9): 518-527.
 37. Cabo-Meseguer A, Cerda-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Medicina Clínica (Barc).* 2017; 149: 441-448.
 38. Hauser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15022.
 39. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009; 14 (14): 5291-338.
 40. Liu YT, Shao YW, Yen CT, Shaw FZ. Acid-induced hyperalgesia and anxio-depressive comorbidity in rats. *Physiol Behav.* 2014; 131: 105-110.
 41. Green PG, Alvarez P, Gear RW, Mendoza D, Levine JD. Further validation of a model of fibromyalgia syndrome in the rat. *J Pain.* 2011; 12 (7): 811-818.
 42. Nasu T, Kubo A, Queme LF, Mizumura K. A single administration of Neurotrophin reduced the elongated immobility time in the forced swimming test of rats exposed to repeated cold stress. *Behav Pharmacol.* 2019; 30 (7): 547-554.
 43. Khasar SG, Burkham J, Dina OA, Brown AS, Bogen O, Alessandri-Haber N et al. Stress induces a switch of intracellular signaling in sensory neurons in a model of generalized pain. *J Neurosci.* 2008; 28 (22): 5721-5730.
 44. Nazeri M, Zarei MR, Pourzare AR, Ghahregh-Chahi HR, Abareghi F, Shabani M. Evidence of altered trigeminal

nociception in an animal model of fibromyalgia. *Pain Med.* 2018; 19: 328-335.

45. Goebel A, Krock E, Gentry C, Israel MR, Jurczak A, Urbina CM et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest.* 2021; 131 (13): e144201.
46. Furuta A, Suzuki Y, Honda M, Koike Y, Naruoka T, Asano K et al. Time-dependent changes in bladder

function and plantar sensitivity in a rat model of fibromyalgia syndrome induced by hydrochloric acid injection into the gluteus. *BJU Int.* 2012; 109 (2): 306-310.

Conflict of interest: there are no conflicts of interest associated with this publication.



Investigación en Discapacidad tiene como objetivo publicar artículos relevantes, innovadores e informativos en el estudio de las bases patológicas, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la discapacidad, desde un punto de vista de investigación básica, clínica, tecnológica, epidemiológica y sociomédica. Los tópicos considerados para su publicación corresponden a las áreas biomédica, clínica, químico-biológica, molecular, psicológica, desarrollo tecnológico e investigación social. Los manuscritos se evalúan mediante un sistema de arbitraje por pares para su publicación en forma de artículos originales, artículos de revisión, comunicaciones breves, informes de casos clínicos y quirúrgicos, ensayos y novedades terapéuticas consideradas como notas científicas y cartas al editor. Las notas editoriales son por invitación directa del Editor y a propuesta del cuerpo editorial de la Revista.

Idioma: Los artículos podrán ser escritos en español o en inglés. Será responsabilidad de los autores que los resúmenes y manuscritos estén debidamente redactados en el respectivo idioma.

Los manuscritos deben ajustarse a los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, disponible en: www.medigraphic.com/requisitos. La versión oficial más reciente puede ser consultada en: www.icmje.org

Sólo serán considerados los manuscritos inéditos (trabajos aún no publicados en extenso), los cuales no podrán ser sometidos a ninguna otra revista o medio de difusión durante el proceso de evaluación (desde su recepción hasta su dictamen). La propiedad de los manuscritos será transferida a la Revista, por lo que no podrán ser publicados en otras fuentes, ni completos o en partes, sin previo consentimiento por escrito del Editor.

El Comité Editorial decidirá cuáles manuscritos serán evaluados por árbitros expertos en el tema y no se admitirán los manuscritos presentados de manera inadecuada o incompleta. El dictamen del Comité para publicación es inapelable y podrá ser: Aceptado, Aceptado con modificaciones, No aceptado.

Los artículos deberán enviarse a la revista **Investigación en Discapacidad**, a través del

siguiente correo: indiscap@gmail.com con copia a indiscap@inr.gob.mx

En este sitio, el autor podrá informarse sobre el estado de su manuscrito en las fases del proceso: recepción, evaluación y dictamen.

I. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Título:** Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control).
- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y keywords. El resumen no será mayor a 250 palabras.
- c) **Introducción:** Describe los estudios que permiten entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- d) **Material y métodos:** Parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló la investigación y, en especial, que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental).
- e) **Resultados:** En esta sección, de acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
- f) **Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- g) **Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- h) **Número de páginas o cuartillas:** Un máximo de 10, sin exceder las 4,500 palabras. Figuras: 5-7 máximo.

II. Caso clínico o quirúrgico (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):



- a) **Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
- b) **Resumen:** Con palabras clave y abstract con keywords. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.
- d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y de excepcional observación que supongan una aportación importante al conocimiento de la fisiopatología o de la psicopatología, en el campo de la discapacidad. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
- e) **Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- f) **Número de cuartillas:** máximo 10, con alrededor de 2,500 palabras sin considerar referencias. Figuras: 3-5.

III. Artículo de revisión y ensayos:

- a) **Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y keywords.

- c) **Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos. Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones. Deberán estar actualizados, basados extensamente en reportes publicados en literatura científica, estarán enfocados a un tema de investigación que sea explicado claramente con el objetivo de difundir información actualizada acerca de un tema específico.
- d) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- e) **Número de cuartillas:** 10 máximo. Figuras y tablas 5 en conjunto.

IV. Comunicaciones breves: Informes originales cuyo propósito sea dar a conocer una observación relevante y de aplicación inmediata a la medicina. Deberá seguir el formato de los artículos originales y su extensión no será mayor de cuatro páginas, considerando 2,500 palabras sin tomar en cuenta las referencias.

V. Novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor: Estas secciones son para documentos de interés social, bioética, normativos, complementarios a uno de los artículos de investigación. Las novedades terapéuticas y noticias consideradas como nota científica podrán ser escritas en un lenguaje coloquial con un máximo de 1,500 palabras.



Los requisitos se muestran en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en www.medigraphic.com/pdfs/invidis/ir-instr.pdf (PDF). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

LISTA DE VERIFICACIÓN

ASPECTOS GENERALES

- Los artículos deben enviarse a través del siguiente correo:**
indiscap@gmail.com con copia a indiscap@inr.gob.mx
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada renglón (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas y 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.

Título, autores y correspondencia

- Incluye:
 - 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres.
 - 2) Nombre(s) de los autores en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno pueden aparecer enlazados con un guión corto.
 - 3) Créditos de cada uno de los autores.
 - 4) Institución o instituciones donde se realizó el trabajo.
 - 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono y dirección electrónica del autor responsable.

Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 250 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:
 - 1) Introducción.
 - 2) Objetivos.
 - 3) Material y métodos.
 - 4) Resultados.
 - 5) Conclusiones.
- Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan

la primera vez que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.

- Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

Texto

- El manuscrito no debe exceder de 10 cuartillas (18,000 caracteres). Separado en secciones: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones.
- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen. En el caso de las abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano no se requiere especificar su significado.
- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico; la posología y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.
- Al final de la sección de Material y Métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

Reconocimientos

- En el caso de existir, los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias.

Referencias

- Incluir de 10 a 20. Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- Las comunicaciones personales y datos no publicados serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al Catálogo de la National Library of

Medicine (NLM): disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado Dic/2021). Se debe contar con información completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revista abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura et al.

Ejemplos, artículo de publicaciones periódicas, hasta con seis autores:

Torres-Rodríguez ST, Herrera-Cruz D, López-Yepes L, Lainfiesta-Moncada E. Biopsia pulmonar por minitoracotomía. ¿Es necesario el drenaje pleural? *Neumol Cir Torax* 2019; 78 (2): 133-138.

Siete o más autores:

Flores-Ramírez R, Argüello-Bolaños J, González-Perales K, Gallardo-Soberanis JR, Medina-Viramontes ME, Pozos-Cortés KP et al. Neumonitis lúpica: manejo con oxigenoterapia de alto flujo y posición prono. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax* 2019; 78 (2): 146-151.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE Jr., Lazarus SC, Murray JF, Nadel JA, Slutsky AS (eds). *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2016.

Capítulos de libros:

Gutierrez CJ, Marom EM, Erasmus JJ, Patz EF Jr. Radiologic imaging of thoracic abnormalities. In: Sellke FW, Del Nido PJ, Swanson SJ. *Sabiston & Spencer surgery of the chest*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010. p 25-37.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar:

https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html (accesado Dic/2021).

Tablas

- La información que contengan no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se aceptan 50 por ciento más uno del total de páginas del texto.

- Estarán encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada tabla por sí solo explicará su contenido y permitirá correlacionarlo con el texto acotado.

Figuras

- Se considerarán como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de páginas del texto.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.
- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones serán concisos y explícitos.

Fotografías

- Serán de excelente calidad, en color o blanco y negro. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 dpi (ppp). Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). Deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

Pies de figura

- Señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les correspondan.

Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en las leyes del país donde se realicen [en México: Ley General de Salud (Título Quinto): <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/titulo-quinto/capitulo-unico/>], así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectúen.

- Los experimentos en animales se ajustarán a las normas del National Research Council y a las de la institución donde se realicen.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

No Sí

- Conflicto de intereses de los autores.
- Fuentes de apoyo para el trabajo. En caso de existir apoyo, deberán incluirse los nombres de los patrocinadores junto con explicaciones del papel de esas fuentes, si las hubiera, en el diseño del estudio; la recolección, análisis e interpretación de los datos; la redacción del informe; la decisión de presentar el informe para su publicación.

Conflicto de intereses

Los autores deben declarar si existe o no conflicto de intereses:

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

Autor (es):

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la revista **Investigación en Discapacidad**, los derechos de autor serán propiedad de la Revista.

Nombre y firma de todos los autores

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Lugar y fecha:

